

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005401

International filing date: 24 March 2005 (24.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-093672
Filing date: 26 March 2004 (26.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application: 2004年 3月26日

出願番号 Application Number: 特願2004-093672

パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

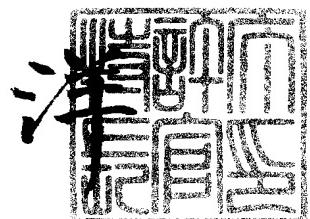
出願人 Applicant(s): 住友製薬株式会社

J P 2004-093672

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2005年 4月20日

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 133242
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D473/16
A61K031/52

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
【氏名】 粟本 歩

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
【氏名】 橋本 和樹

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
【氏名】 鏡部 義明

【特許出願人】
【識別番号】 000183370
【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】
【識別番号】 100121588
【弁理士】
【氏名又は名称】 五十部 穎
【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 056546
【納付金額】 21,000円

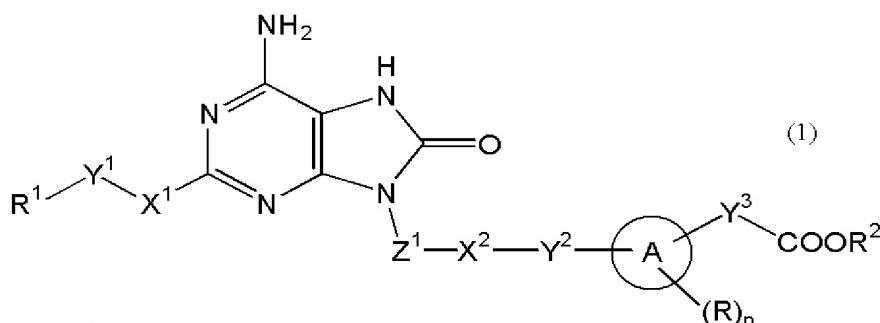
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0205876

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



【式中、

環Aは、6～10員の芳香族炭素環または5～10員の芳香族複素環を表し、
Rはハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又は環状アミノ基を表し、
nは、0～2の整数を表し、nが2を表す場合、Rは同一もしくは異なっていてもよく、
Z¹はアルキレンを表し、

X²は酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁵、CO、CONR⁵、NR⁵CO、SO₂NR⁵、NR⁵SO₂、NR⁵CONR⁶又はNR⁵CNSNR⁶(R⁵及びR⁶は独立して水素原子またはアルキル基を表す。)を表し、

Y¹、Y²及びY³は独立して单結合またはアルキレンを表し、

X¹は酸素原子、硫黄原子、S0₂、NR⁴(R⁴は水素原子またはアルキル基を表す。)、または单結合を表し、

R²は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、

R¹は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。】

で表される8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 2】

式(1)において、X²が酸素原子、NR⁵SO₂又はNR⁵CONR⁶である、請求項1に記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 3】

式(1)において、Y³がメチレンである、請求項1又は2に記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 4】

式(1)において、Z¹が炭素数1～5の直鎖のアルキレンである、請求項1～3のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 5】

式(1)において、X¹が酸素原子または硫黄原子である、請求項1～4のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 6】

式(1)において、Y¹が单結合又は炭素数1～5の直鎖のアルキレンである、請求項1～5のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 7】

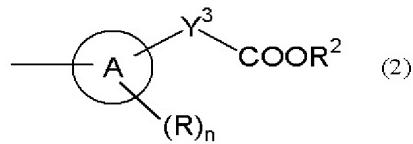
式(1)において、R¹が水素原子、アルコキシカルボニル基、水酸基、又はアルコキシである、請求項1～6のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの

薬学上許容される塩。

【請求項 8】

式(1)において、式(2)：

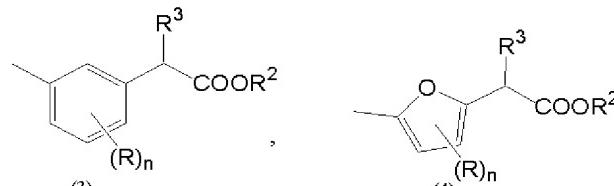
【化2】



(環A、R、n、Y³及びR²は、式(1)と同義である。)

で表される基が、式(3)又は式(4)で表される基：

【化3】



(式中、R、n及びR²は、式(1)と同義であり、R³は水素原子又はアルキル基を表す。)

から選択される基を表すことを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 9】

R²がメチル基である、請求項8に記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 10】

R³が水素原子である、請求項8又は9に記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 11】

請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 12】

請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。

【請求項 13】

請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するウイルス性疾患治療剤または予防剤。

【請求項 14】

請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤または予防剤。

【請求項 15】

請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌疾患治療剤または予防剤。

【請求項 16】

請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】9置換-8-オキソアデニン化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、ウイルス性疾患、またはアレルギー性疾患等の治療剤・予防剤として有用な、新規アデニン化合物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

インターフェロンは、哺乳動物の免疫系において重要な役割を果たしている内在性蛋白質であり、生体の非特異的防御機構の一翼を担うのみならず特異的防御機構へも大きく関与する。実際に、インターフェロンは、B型およびC型肝炎等のウイルス性疾患等の治療剤として臨床現場で用いられている。該インターフェロンの生合成を誘導する低分子有機化合物（インターフェロン誘導剤）は、次世代のインターフェロン剤として開発されつつあり、イミダゾキノリン誘導体（特許文献1を参照）及びアデニン誘導体（特許文献2及び特許文献3を参照）等が挙げられ、例えはイミダゾキノリン誘導体であるイミキモドキ性器疣を対象とした外用の抗ウイルス剤として臨床現場で使用されている。

ところで、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているT細胞は、Th1細胞とTh2細胞の2種類に分類されるが、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4 (IL-4) およびインターロイキン-5 (IL-5) などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー性疾患の治療剤となることが期待できる。

上記イミダゾキノリン誘導体及びアデニン誘導体は、インターフェロン誘導活性と共に、インターロイキン-4 (IL-4) 及びインターロイキン-5 (IL-5) の產生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

しかしながら、これらの誘導体を抗アレルギー薬として用いるには、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応 (adverse-effect) が問題になることが懸念される。

【特許文献1】米国特許第4689338号明細書

【特許文献2】国際公開第98/01448号パンフレット

【特許文献3】国際公開第99/28321号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明が解決しようとする課題は、免疫調節剤として有用な、新規な8-オキソアデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の治療または予防に用いられる薬剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、喘息等のアレルギー性疾患、ウイルス性疾患、又は癌の治療剤又は予防剤として有用な、免疫調節剤を得るべく、鋭意検討した結果、本発明の8-オキソアデニン化合物を見出した。すなわち、本発明の化合物は、インターフェロン誘導活性等の免疫賦活化作用を有し、かつIL-4やIL-5等Th2細胞に起因するサイトカインの產生阻害活性を有する免疫調節剤であり、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の治療剤又は予防剤として有効である。

本発明は上記の知見を元に完成するに至ったものである。

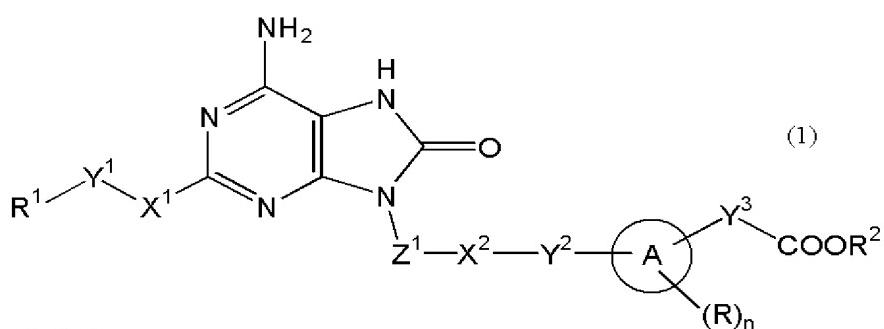
【0005】

すなわち、本発明は、

【1】 式(1)：

【0006】

【化1】



〔式中、

環Aは、6～10員の芳香族炭素環または5～10員の芳香族複素環を表し、
Rはハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又は環状アミノ基を表し、
nは、0～2の整数を表し、nが2を表す場合、Rは同一もしくは異なっていてもよく、
Z¹はアルキレンを表し、

X²は酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁵、CO、CONR⁵、NR⁵CO、SO₂NR⁵、NR⁵SO₂、NR⁵CONR⁶又はNR⁵CNSNR⁶(R⁵及びR⁶は独立して水素原子またはアルキル基を表す。)を表し、

Y¹、Y²及びY³は独立して単結合またはアルキレンを表し、

X¹は酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁴(R⁴は水素原子またはアルキル基を表す。)、または単結合を表し、

R²は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、

R¹は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。〕

で表される8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

〔2〕 式(1)において、X²が酸素原子、NR⁵SO₂又はNR⁵CONR⁶である、〔1〕に記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

〔3〕 式(1)において、Y³がメチレンである、〔1〕又は〔2〕に記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

〔4〕 式(1)において、Z¹が炭素数1～5の直鎖のアルキレンである、〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；〔5〕 式(1)において、X¹が酸素原子または硫黄原子である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

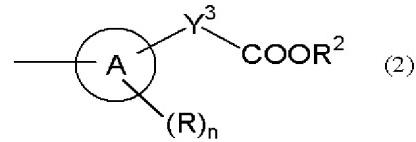
〔6〕 式(1)において、Y¹が単結合又は炭素数1～5のアルキレンである、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

〔7〕 式(1)において、R¹が水素原子、アルコキシカルボニル基、水酸基、又はアルコキシである、〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

〔8〕 式(1)において、式(2)：

【0007】

【化2】

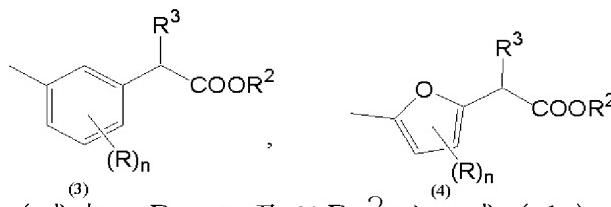


(環A、R、n、Y³及びR²は、式(1)と同義である。)

で表される基が、式（3）又は式（4）で表される基：

【0008】

【化3】



（式中、R、n及びR²は、式（1）と同義であり、R³は水素原子又はアルキル基を表す。）

から選択される基を表すことを特徴とする、【1】～【7】のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【9】 R²がメチル基である、【8】に記載の8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【10】 R³が水素原子である、【8】又は【9】に記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩；

【11】 【1】～【10】のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

【12】 【1】～【10】のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤；

【13】 【1】～【10】のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するウイルス性疾患治療剤または予防剤；

【14】 【1】～【10】のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤または予防剤；

【15】 【1】～【10】のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌疾患治療剤または予防剤；

【16】 【1】～【10】のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物；
に関するものである。

【発明の効果】

【0009】

本発明により、喘息もしくはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、ヘルペス等のウイルス性疾患、又は癌等の疾患の治療剤もしくは予防剤として有用な、8-オキソアデニン化合物を提供することが可能になった。更に、本発明の化合物は、噴霧剤等として外用（局所投与）で用いる場合、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応が抑制され、かつ投与局所で強い効果を発揮する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が挙げられる。好ましくはフッ素、または塩素が挙げられる。

【0011】

「アルキル基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル

基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、またはデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルキル基が挙げられる。

【0012】

「シクロアルキル基」としては、3～8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘプチル基、またはシクロオクチル基が挙げられる。

【0013】

「アルケニル基」としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～8の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチルエテニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、または1-オクテニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～4のアルケニル基が挙げられる。

【0014】

「アルキニル基」としては、1または2個の3重結合を有する炭素数2～8の直鎖状もしくは分枝状のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、5-ペンチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1-ヘキシニル基、または2-ヘキシニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～4のアルキニル基が挙げられる。

「アルキレン」としては、炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2-メチルテトラメチレン、または3-メチルペンタメチレン等が挙げられる。

【0015】

「アルコキシ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

【0016】

「アルキルカルボニル基」における「アルキル」としては、前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルカルボニル基は好ましくは炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルキルカルボニル基を表す。具体的には、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」における「アルコキシ」としては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。アルコキシカルボニル基は好ましくは炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基を表す。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、2-メチルエトキシカルボニル基、ブトキシ

カルボニル基又は2-メチルプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

【0017】

「ハロアルキル基」としては、1～9個の同一または異なるハロゲン原子で置換されたアルキル基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、又はペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

「ハロアルコキシ基」としては、1～9個の同一または異なるハロゲン原子で置換されたアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、又はペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

【0018】

「アルキルアミノ基」における「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルアミノ基は好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルアミノ基を表す。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、2-メチルエチルアミノ基又はブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」における2つのアルキルは同一もしくは異なっていてもよく、「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。ジアルキルアミノ基は、好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のジアルキルアミノ基を表す。具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はエチルプロピルアミノ基が挙げられる。

「環状アミノ基」としては、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員の飽和環状アミノ基が挙げられる。具体的には、アゼチジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等が挙げられる。

【0019】

「アリール基」としては、フェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子及び0～1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性のヘテロアリール基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、又はオキサゾリル基等が挙げられる。ここで、該ヘテロアリール基における結合位置は特に限定されず、任意の窒素原子もしくは炭素原子上で結合していてもよい。

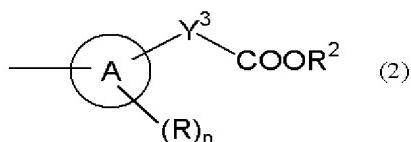
【0020】

式(1)において、環Aにおける「6～10員の芳香族炭素環」としては、ベンゼン環又はナフタレン環が挙げられる。

また、環Aにおける「5～10員の芳香族複素環」としては、0～4個の窒素原子、0～2個の酸素原子及び0～2個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員の単環性もしくは2環性の芳香族複素環が挙げられる。具体的には、ピロール環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、イソキサゾール環、イソチアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、キノリン環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、インダゾール環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、フタラジン環、キナゾン環、またはキノキサリン環等が挙げられる。ここで、該芳香族複素環における結合位置は特に限定されず、任意の窒素原子もしくは炭素原子上で結合していてもよい。環Aにおける複素環として、好ましくは、ピリジン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、インドール環、又はオキサゾール環等が挙げられる。更に好ましくは、ピリジン環、フラン環又はチオフェン環が挙げられる。

【0021】

式(2)：



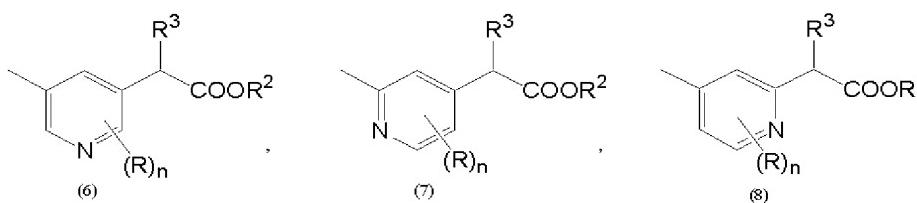
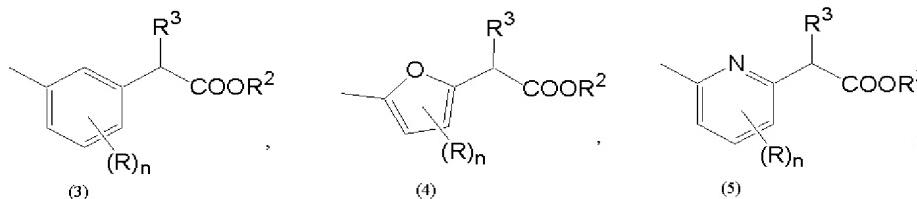
(環A、R、n、Y³及びR²は、式(1)と同義である。)

で表される基は、好ましくは以下の式(3)～式(9)からなる群：

：

【0022】

【化4】



(式中、n、R及びR²は前記と同義であり、R³は水素原子又はアルキル基を表す。)より選択される基を表す。

ここでR³は好ましくは水素原子を表す。

【0023】

式(1)において、Rとして好ましくは、フッ素もしくは塩素等のハロゲン原子、メチル基もしくはエチル基等の炭素数1～4のアルキル基、メトキシ基もしくはエトキシ基等の炭素数1～4のアルコキシ基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～2のハロアルキル基、トリフルオロメトキシ基等の炭素数1～2のハロアルコキシ基、ジメチルアミノ基等の炭素数1～5のジアルキルアミノ基、又はモルホリノ基等の環状アミノ基等が挙げられる。

式(1)において、nは好ましくは0又は1を表す。

式(1)中のR²における置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アシルオキシ基、ジアルキルアミノ基等が挙げられる。

前記アシルオキシ基としては、置換もしくは無置換の炭素数2～5のアルキルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換の炭素数2～5のアルケニルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換の炭素数2～5のアルキニルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールカルボニルオキシ基

等が挙げられる。前記アルキルカルボニルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基及びアルキニルカルボニルオキシ基における「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」としては、それぞれ前記アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基と同じものが挙げられる。

また、アルキルカルボニルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基及びアルキニルカルボニルオキシ基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アリール基等が挙げられる。

前記アリールカルボニルオキシ基における「アリール」としては、それぞれ前記アリール基と同じものが挙げられる。前記ヘテロアリールカルボニルオキシ基における「ヘテロアリール」としては、それぞれ前記ヘテロアリール基と同じものが挙げられる。前記アリール基及びヘテロアリール基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルキルカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等が挙げられる。

R^2 は好ましくは、炭素数1～4のアルキル基又はアシルオキシアルキル基を表す。前記アシルオキシアルキル基として、具体的にはアセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、ベンゾイロキシメチル等が挙げられる。更に好ましくは、 R^2 はメチル基を表す。

【0024】

式(1)において、 Y^2 は好ましくは単結合又は炭素数1～4の直鎖状のアルキレンを表し、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレン等が挙げられる。

【0025】

式(1)において、 Y^3 は好ましくは単結合又は炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表し、当該アルキレンとして、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、又はメチルメチレン等が挙げられる。

【0026】

式(1)において、 X^2 は、好ましくは酸素原子、 NH_2SO_2 又は $NHC(=O)NH$ を表す。

式(1)において、 Z^1 は、好ましくは炭素数1～5の直鎖状のアルキレンを表し、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン又はペンタメチレン等が挙げられる。更に好ましくは、 Z^1 はエチレン、トリメチレン又はテトラメチレンを表す。

【0027】

式(1)において、 X^1 が NR^4 で表される場合、 R^4 は好ましくは水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を表し、更に好ましくは水素原子又はメチル基を表す。 X^1 は好ましくは、酸素原子又は硫黄原子を表し、更に好ましくは酸素原子を表す。

式(1)において、 Y^1 は、好ましくは炭素数1～6のアルキレンを表し、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、またはヘキサメチレン等が挙げられ、更に好ましくは直鎖状の炭素数1～5のアルキレンを表す。

【0028】

式(1)において、 R^1 は好ましくは水素原子、水酸基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基、炭素数1又は2のハロアルキル基、炭素数1もしくは2のハロアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基等を表す。前記アリール基は好ましくはフェニル基を表す。

前記アリール基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルキルカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等が挙げられる。

更に好ましくは、 R^1 は水素原子、水酸基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基又は炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基を表す。

前記アルコキシ基として具体的にはメトキシ基、エトキシ基等が挙げられる。前記アル

コキシカルボニル基として、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。前記ハロアルキル基として、具体的にはトリフルオロメチル基等が挙げられる。前記ハロアルコキシ基として、具体的にはトリフルオロメトキシ基等が挙げられる。

【0029】

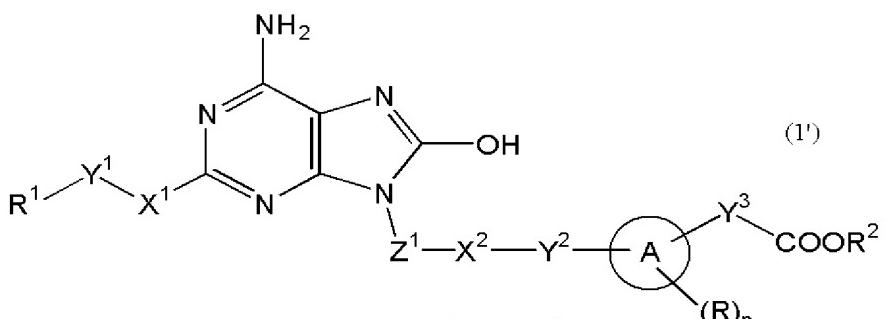
本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、式(1)の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

また、式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等価であり、本発明のアデニン化合物はその互変異性体も含む。該互変異性体は具体的には、式(1')：

【0030】

【化5】



【式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である。】

で表されるヒドロキシ体である。

【0031】

薬学上許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、式(1)で表される化合物は、水和物、またはエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

【0032】

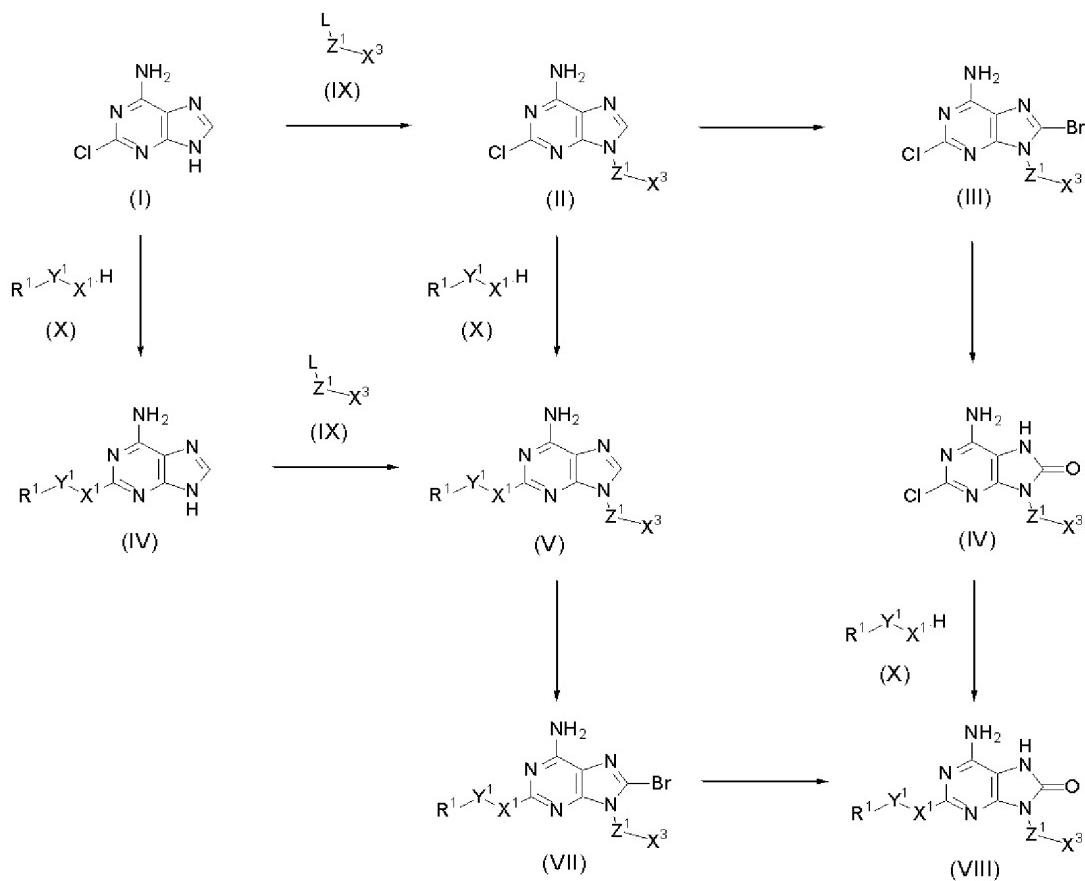
式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

【0033】

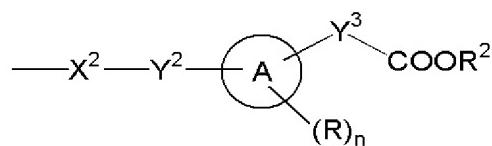
製造方法1

【0034】

【化6】



〔式中、Lは脱離基を表し、R¹、Y¹、X¹及びZ¹は前記と同義であり、「-X³」は以下の式：



(式中、環A、n、R、R²、X²、Y²及びY³は前記と同義である。)

で表される基、脱離基、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボン酸基、またはスルホン酸基を表す。〕

化合物(II)は、化合物(I)と化合物(IX)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0035】

化合物(III)は、化合物(II)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、又はN-プロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、

ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、又は二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0036】

化合物(VI)は、化合物(III)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させ、酸性条件下で処理することにより得ることができる。

金属アルコキシドを反応させる際、溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、又は用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、又はメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0037】

化合物(VII)は、化合物(IV)と化合物(X)とを反応させることにより得ることができる。

X¹がN R⁴の場合は、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

X¹が酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、又は水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

また、X¹がS O₂の場合、対応するX¹が硫黄原子である製造中間体を、オキソン又はm-クロロ過安息香酸(mCPBA)で酸化すればよい。

【0038】

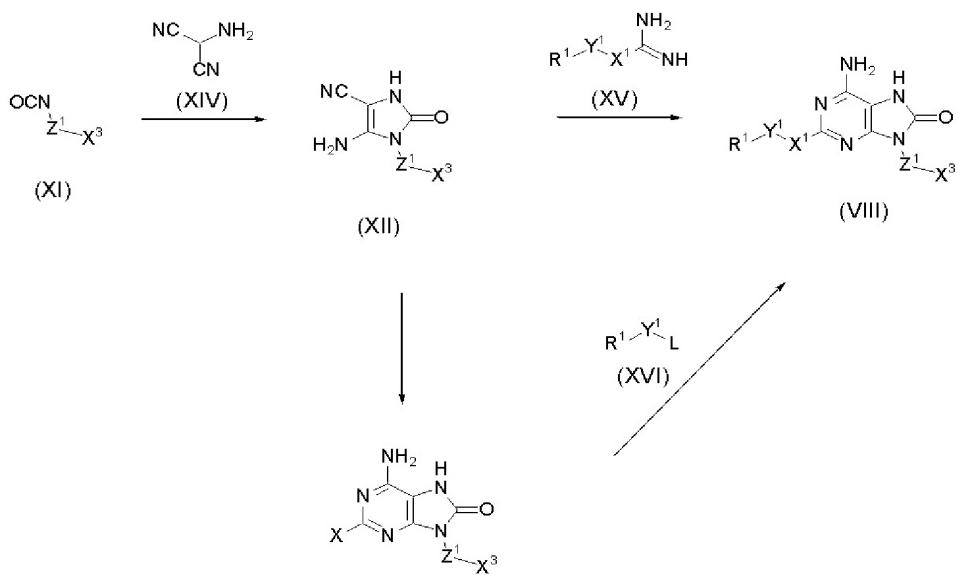
なお、化合物(I)から化合物(VIII)を製造する工程において、上記と同様の方法で化合物(II)から化合物(V)を合成するか、化合物(I)から化合物(IV)を経由して化合物(V)を合成し、化合物(VII)へと変換した後、化合物(VIII)を得ることもできる。

【0039】

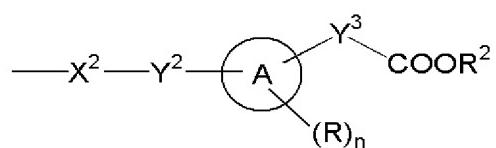
製造方法2

【0040】

【化7】



〔式中、Lは脱離基を表し、 R^1 、 Y^1 、 X^1 及び Z^1 は前記と同義であり、Xはアミノ基、水酸基、又はメルカプト基を表し、 X^3 は以下の式：



(式中、環A、n、R、 R^2 、 X^2 、 Y^2 及び Y^3 は前記と同義である。) で表される基、脱離基、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボン酸基、またはスルホン酸基を表す。〕

化合物(XII)は、化合物(XI)と化合物(XIV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えは、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えは、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えは、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0041】

化合物(VIII)は、化合物(XII)と化合物(XV)とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えは、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えは、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反

応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0042】

なお、化合物(XII)から化合物(VIII)を製造する工程において、化合物(XIII)を合成し、次いで化合物(XVI)と反応させることにより、化合物(VIII)を得ることもできる。

Xがアミノ基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)とグアニジンとを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xが水酸基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)と尿素とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、トルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xがメルカプト基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)とベンゾイルイソシアネートを塩基存在下または非存在下反応させ、次いで環化反応を行うことにより得ることができる。

ベンゾイルイソシアネートとの反応では、塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

環化反応では、塩基としては例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキシドもしくはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

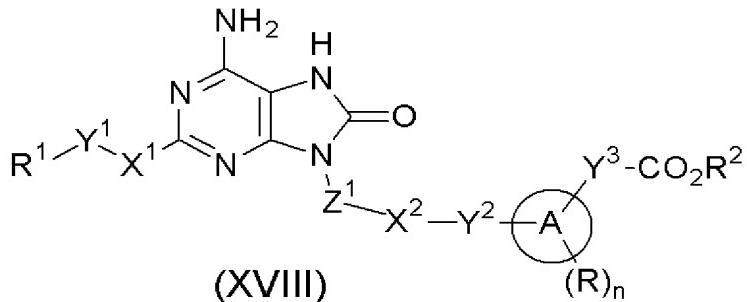
【0043】

化合物(VIII)は、化合物(XIII)と化合物(XVI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はt-ブトキシカリウム等

の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えは、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えは、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0044】

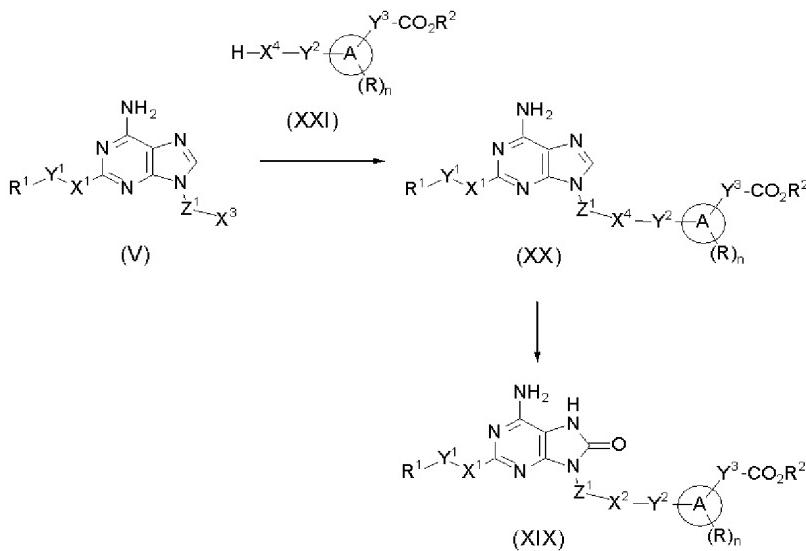
製造方法3



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である。)

前記式 (II) ~ 式 (XVI) において、X³が脱離基、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボン酸基、またはスルホン酸基である場合、当業者にとって公知の方法またはそれに準じた方法に従い、それぞれ化合物 (XVIII) に変換できる。該方法については、例えは、「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc. 1989)」に記載されている。以下、具体的に説明する。

(1) X³が脱離基である場合



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義であり、X⁴は、酸素原子、硫黄原子、N R⁵を表す。)

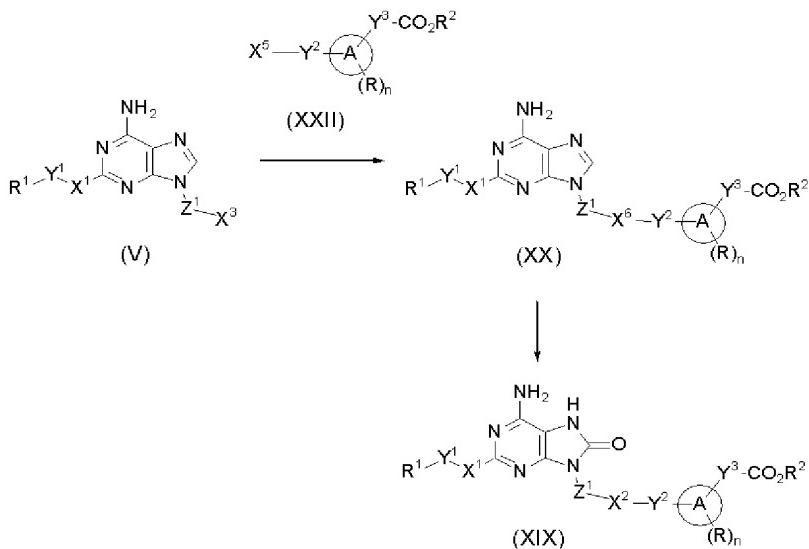
化合物 (XX) は、X³が脱離基である化合物 (V) と化合物 (XXI) とを反応させることにより得ることができる。

X⁴がN R⁵の場合は、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えは、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えは、テトラヒドロフラン、1, 4-

ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えれば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

X^4 が酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えれば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、又は水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

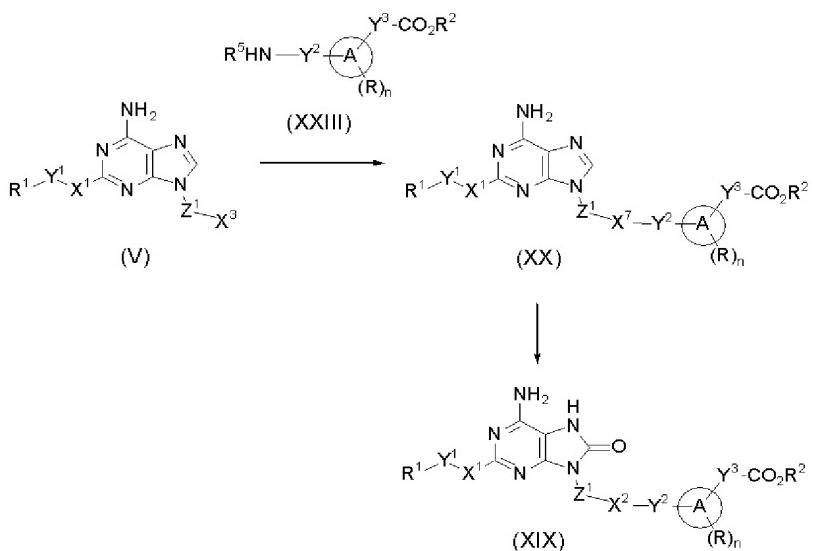
(2) X^3 がアミノ基である場合、



(式中、環A、n、R、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Z^1 は前記と同義であり、 X^5 は、COCl、SO₂Cl、NCO、NCSを表し、 X^6 は、NR₅CO、NR₅SO₂、NR₅CO₂NR₆、NR₅CSNR₆を表す。)

化合物(XX)は、 X^3 がアミノ基である化合物(V)と化合物(XXII)とを塩基存在下または非存在下に反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はトルエンもしくはキシレン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

(2) X^3 がカルボン酸基またはスルホン酸基である場合、



(式中、環A、n、R、R¹、R²、R⁵、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義であり、X⁷は、CO NR⁵、SO₂ NR⁵を表す。)

化合物(XX)は、X³がカルボン酸基またはスルホン酸基である化合物(V)を酸ハロゲン化物とした後、化合物(XXIII)とを塩基存在下または非存在下に反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては例えは、塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リン等を用いることができる。溶媒としては例えは、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はトルエンもしくはキシレン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えは、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。塩基としては例えは、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えは、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はトルエンもしくはキシレン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えは、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

尚、製造方法3に記載された各製造工程は、本製造工程以降に行う反応に支障が無い限り、製造方法1又は2におけるいずれの化合物を原料としてもよく、製造方法1又は2に記載された反応式中のいずれの工程で行ってもよい。

【0045】

本発明のアデニン化合物、その中間体、又はその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造法1又は2で示された各製造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、増炭反応、置換基導入反応、又は官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、又は「コンブリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc. 1989)」等に記載された方法等を用いることができる。増反応としては、例えは、エステル基を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基とした後、脱離基を導入し、シアノ基を導入する方法等が挙げられる。官能基変換反応としては、例えは、酸ハライド、スルホニルハライド等を用いてアシリ化又はスルホニル化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

また、本発明の化合物、またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、またはオキソ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等に詳細に記載されている。

【0046】

本発明の式(1)の化合物、またはそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー）、または再結晶等で精製することができる。例えば、再結晶溶媒としては、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

【0047】

本発明の式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の段階で不斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、及びこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ペンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、D-ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、またはカンファースルフォン酸もしくはブロモカンファースルフォン酸等のスルホン酸）と塩を形成させるジアステロマー法により行うことができる。

式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は、光学活性なアミン（例えば α -フエネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン）と塩を形成させることにより行うこともできる。

【0048】

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し収率を向上させることができる。光学活性な酸、またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒及びこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸または塩基で処理しフリーアイソオキソアデニン化合物として得ることもできる。

【0049】

本発明の8-オキソアデニン化合物、それらの互変異性体、またはその薬学上許容される塩は、インターフェロン誘導活性、及び／またはIL-4及びIL-5産生抑制活性を示し、タイプ1ヘルパーT細胞(Th1細胞)/タイプ2ヘルパーT細胞(Th2細胞)選択的な免疫調節作用を有する薬剤として有用である。すなわち、Th2細胞選択的な免疫抑制作用を有するためTh2細胞を起因とする喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎もしく

はアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。一方で、インターフェロン- α やインターフェロン- γ の誘導活性等の免疫賦活化作用を有するため、癌、B型もしくはC型肝炎ウイルス、HIVもしくはヒトパピローマウイルス疾患(HPV)等の感染によるウイルス性疾患、細菌感染症、乾癬等の皮膚疾患等の疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。

【0050】

本発明の化合物は、投与形態については特に限定は無く、経口又は非経口的に投与される。経口投与用の製剤としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等を挙げることができ、非経口投与用の製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、点眼剤、直腸内投与剤、吸入剤、噴霧剤(スプレー剤、エアゾル剤、または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤等)、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、外用散剤等を挙げができる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、崩壊剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、界面活性剤、防腐剤、香料等を含有することができ、2種以上の製剤用添加物を適宜用いることができる。

経口投与用製剤のうち、乳剤及びシロップ剤等の液体製剤は、水；ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類；ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミントフレーバー等のフレーバー類等の製剤用添加物を用いて製造することができる。カプセル剤、錠剤、散剤及び顆粒剤等の固形製剤は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤；デンプン、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリンなどの可塑剤等を用いて製造することができる。

非経口投与用製剤のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤、点耳剤等の形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製できる。例えば、注射剤は塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は例えばカカオ脂等の担体を用いて。通常は坐剤の形態として調製することができる。

軟膏、クリーム剤およびゲル剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤に好適な増粘剤及び／またはゲル化剤及び／または溶媒を添加してもよい。例えば、該基剤としては、水及び／または液体パラフィンなどの油または落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、またはポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。増粘剤及びゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蠟、カルボキシポリメチレン及びセルロース誘導体及び／またはモノステアリン酸グリセリル及び／または非イオン性乳化剤が挙げられる。

ローション剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤、または増粘剤を含んでいてもよい。

外用散剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、好適な粉末基剤、例えば、タルク、乳糖、またはデンプンによって形成してもよい。

点滴薬は水性または非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤または防腐剤を含んでいてもよい。

スプレー剤は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、または計量用量吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。

吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液または溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物などの適切な噴射剤、特にヒドロフルオロアルカン、特に1, 1, 1, 2-テト

ラフルオロエタン、1，1，1，2，3，3，3—ヘプタフルオローn—プロパンまたはそれらの混合物を含む。エアルゴン剤は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸またはレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでもよい。

吸入器もしくは通気器で用いられる、例えはゼラチンのカプセルまたはカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖またはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセルまたはカートリッジには通常 $20\mu g$ ～ $10mg$ の本発明の化合物が含まれる。または別法として、本発明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

本発明の8—オキソアデニン化合物は、局所投与用製剤として投与することが好ましい。すなわち、好適な製剤例としては、軟膏、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、経皮バッチ製剤、湿布剤、スプレー剤、エアルゴン剤、または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、外用散剤等が挙げられる。

発明の局所投与用薬剤中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の形態にもよるが、一般に0.001～10重量%であり、好ましくは0.005～1%である。また、吸入または通気用散剤において用いられる割合は、0.1～5%の範囲内である。

エアルゴン剤は好ましくは、それぞれの計量用量またはエアルゴンの「ひと吹きの量」には、本発明で用いられる化合物が $20\mu g$ ～ $2000\mu g$ 、好ましくは約 $20\mu g$ ～ $500\mu g$ 含まれる。投与は1日に1回または1日に数回、例えは2、3、4または8回でよく、例えは各回1、2または3用量を与える。

【0051】

本発明の8—オキソアデニン化合物、それらの互変異性体、またはその薬学上許容される塩は、局所投与された場合、投与組織で薬効を示すが、生体内の酵素により、実質的に薬効が減弱した別の化合物（分解物）に変換され、全身性の薬理学的活性を示さないことを特徴とする局所投与用薬剤としても有用である。ここで薬効とは、化合物の薬理学的活性を表し、具体的には、インターフェロン誘導活性、IL-4産生阻害活性、及び／またはIL-5産生阻害活性等が挙げられる。

好ましくは、分解物は親化合物よりも10倍、より好ましくは100倍、さらに好ましくは1000倍薬効が減弱している。

【0052】

該薬理学的活性は、当業者に公知の任意の評価試験で測定することができ、好ましくは、in vitro評価試験で測定することができる。具体的な測定方法としては、Method in ENZYMOLOGY（アカデミックプレス）等に記載されている方法、市販のELISAキット（例えは、AN'ALYSA（Immunoassay System）等）を用いる方法、または本明細書実施例に記載されている方法等が挙げられる。

例えは、インターフェロン誘導活性を、ラット脾細胞を用いたバイオアッセイで測定し、親化合物（本発明の化合物）とその分解物について同一濃度でのインターフェロン産生量（IU/m1）を比較することができる。また、一定のインターフェロン産生能力を示す親化合物及びその分解物の薬物濃度を比較することもできる。

【0053】

また、薬理学的活性として、インターフェロン誘導活性等に基づく生体内における生体内作用が挙げられる。該生体内作用としては、免疫賦活作用、インフルエンザ様症状等が挙げられる。免疫賦活作用としては、ナチュラルキラー（NK）細胞等の細胞障害活性を誘導すること等が挙げられ、インフルエンザ様症状としては、発熱等が挙げられる。発熱とは、哺乳動物における体温の上昇を表し、例えは、ヒトでは平熱以上に体温が上昇することを表す。

【0054】

局所投与の方法としては特に限定は無いが、鼻腔、肺胞もしくは気道に対して投与する場合には通気または吸入による投与方法、皮膚に対して投与する場合には皮膚への塗布に

による投与、経眼的に投与する場合には点眼による投与等が挙げられる。好ましくは、通気または吸入による投与方法が挙げられる。

【0055】

本明細書の化合物が、局所投与された場合、ヒトまたは動物の血中等で分解されて分解物となることは、例えば、*in vitro*評価試験において、血清中、または肝S9中での半減期によっても確認することができる。*in vitro*評価試験において本発明の化合物の半減期を決定する試験法については公知である。

本発明の化合物は、*in vitro*評価試験において、肝S9中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、さらに好ましくは10分以内である。また、本発明の化合物は、血清中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、さらに好ましくは10分以内である。

【0056】

上記「分解物」とは、式(1)においてR²が水素原子である化合物を表す。

本発明の化合物の、肝S9中の半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を肝S9溶液に添加し、37±0.5°Cで、5分～2時間インキュベートする。一定時間ごとに、肝S9溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。具体的には実施例に記載された方法が挙げられる。

ここで肝S9とは、哺乳動物の肝臓を生理食塩水、シュークロース溶液、KC1溶液等の水溶液中でホモジネートした後、9000×gで遠心分離しその上清画分を集めたものを表す。ここで水溶液は、通常肝臓に対して2～4倍量用いる。哺乳動物としては、ヒト、イヌ、ウサギ、モルモット、マウス、またはラット等が挙げられる。肝S9は、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

【0057】

本発明の化合物の、血清中半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を血清溶液に添加し、37±0.5°Cで、5分～2時間インキュベートする。一定時間ごとに、血清溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。

ここで血清とは、血液から血球や血液凝固因子を遠心分離等により除去した上清画分を表し、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

【0058】

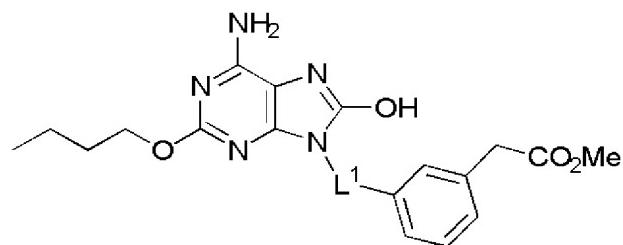
本発明の医薬組成物は、他の治療上有効な薬剤と組み合わせて使用してもよい。例えば、抗喘息薬として用いられる場合は、これをβ2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミンまたは抗アレルギー性の、特にβ2-アドレナリン受容体アゴニスト等と組み合わせて使用することができる。かかる組合せの個々の化合物は、医薬製剤を個別にまたは組み合わせて、逐次または同時のいずれかで投与してもよい。

【0059】

以下の表1～表29に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、以下の表1～表29において、化合物の構造式を、便宜上8-ヒドロキシ型で表記しているが、8-オキソ型と区別されるものではない。

【0060】

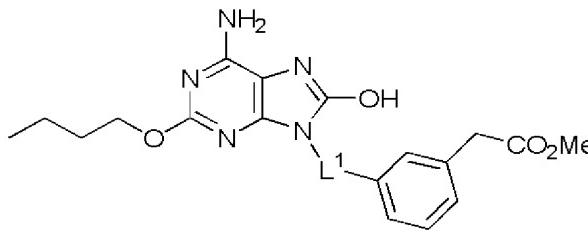
【表 1】



-L1-	-L1-	-L1-
$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2-$
$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCONH}-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{S}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCSNH}-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{S}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCNSNH}-$
$-(\text{CH}_2)_4\text{S}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHCNSNH}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)-$	$-\text{CH}_2\text{CO}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}-$	$-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$

【 0 0 6 1 】

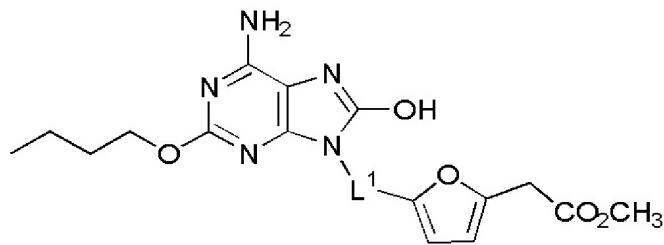
【表 2】



-L1-	-L1-	-L1-
$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHCO}-$	$-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2^-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$	$-\text{CH}_2\text{CONH}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-$
$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2^-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$

【0 0 6 2】

【表 3】



-L1-
-(CH ₂) ₂ O-
-(CH ₂) ₃ O-
-(CH ₂) ₄ O-
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ S-
-(CH ₂) ₃ S-
-(CH ₂) ₄ S-
-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ -

-L1-
-(CH ₂) ₂ NH-
-(CH ₂) ₃ NH-
-(CH ₂) ₄ NH-
-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-
-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)-
-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)-
-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ NHCO-
-(CH ₂) ₃ NHCO-

-L1-
-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ NHCSNH-
-(CH ₂) ₄ NHCSNH-
-CH ₂ CO-
-(CH ₂) ₂ CO-
-(CH ₂) ₃ CO-
-(CH ₂) ₄ CO-
-CH ₂ COCH ₂ -
-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ -

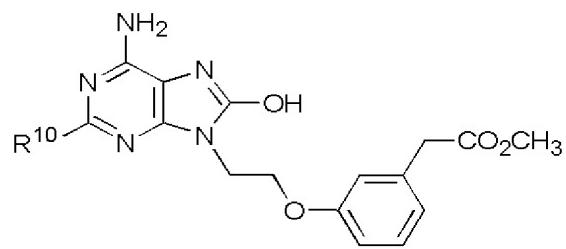
【 0 0 6 3 】

【表 4】

-L1-	-L1-	-L1-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ -	-(CH ₂) ₄ NHCO-	-(CH ₂) ₂ COCH ₂ -
-(CH ₂) ₄ SO ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	-CH ₂ CONH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CONH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO-	-(CH ₂) ₃ CONH-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CONHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CON(HCH ₂)-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CON(HCH ₂)-
-(CH ₂) ₄ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₂ NHCO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ CON(HCH ₂)-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -	-CH ₂ CON(HCH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -	-CH ₂ CON(HCH ₃)(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ NHSO ₂ -	-(CH ₂) ₂ CON(HCH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -	
-(CH ₂) ₃ SO ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -	
-(CH ₂) ₄ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -	
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)SO ₂ -	

【0 0 6 4】

【表 5】



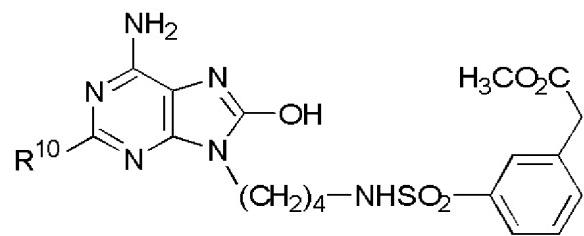
$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_4CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$
$-O(CH_2)_3OH$
$-O(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$

$-R^{10}$
$-S(CH_2)_2CH_3$
$-S(CH_2)_3CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$
$-S(CH_2)_3OH$
$-S(CH_2)_4OH$
$-S(CH_2)_2OCH_3$
$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$
$-S(CH_2)_3OCH_3$
$-(CH_2)_3CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$

$-R^{10}$
$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$

【0 0 6 5】

【表 6】



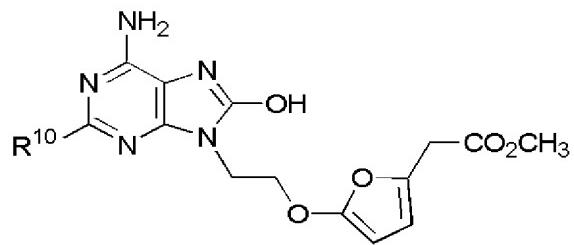
$-\text{R}^{10}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$

$-\text{R}^{10}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

$-\text{R}^{10}$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$

【0 0 6 6】

【表 7】



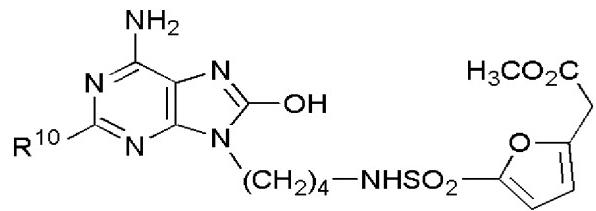
$-\text{R}^{10}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$

$-\text{R}^{10}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

$-\text{R}^{10}$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$

【0 0 6 7】

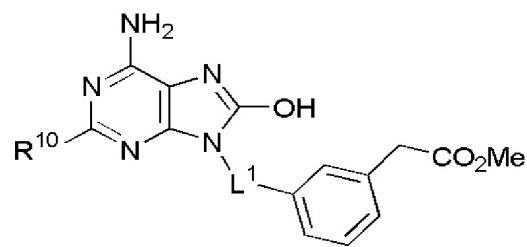
【表 8】

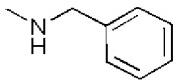


$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

【0 0 6 8】

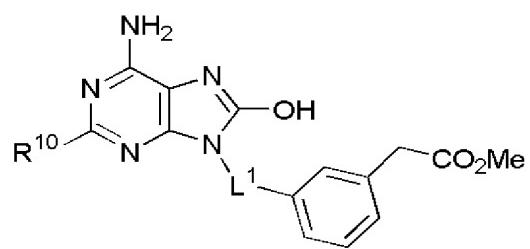
【表 9】

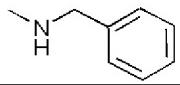


$-R^{10}$	$-L1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_5CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

【 0 0 6 9 】

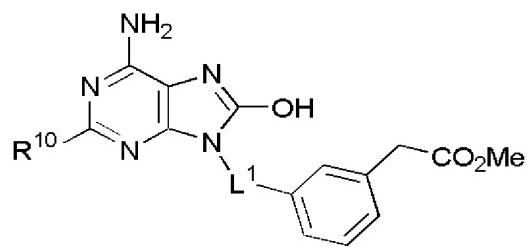
【表 1 0】



$-R^{10}$	$-L1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2^-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2^-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2^-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2^-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH^-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH^-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH^-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2^-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2^-$
$-S(CH_2)_5CF_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2^-$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2^-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3^-$

【 0 0 7 0 】

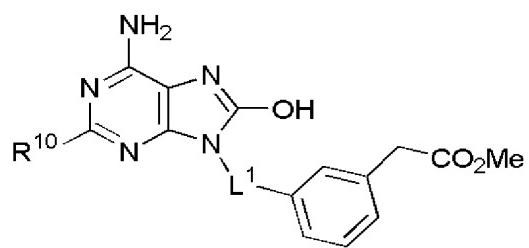
【表 1 1】

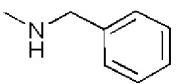


$-\text{R}^{10}$	$-\text{L}^1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NCH}_3^-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{NCH}_3^-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NCH}_3\text{CH}_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2^-$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2^-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2^-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_5\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3^-$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NCH}_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_3^-$

【 0 0 7 1 】

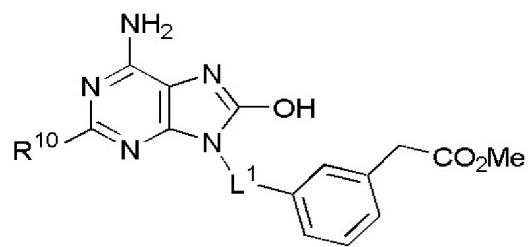
【表 1 2】

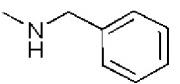


$-R^{10}$	$-L1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$
	$-(CH_2)_2NHCO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$

【0 0 7 2】

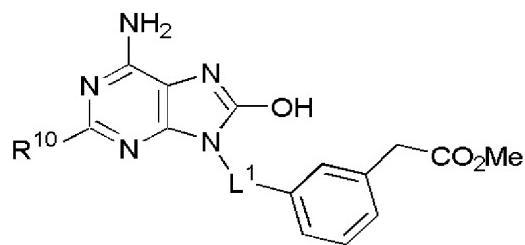
【表 1 3】



$-R^{10}$	$-L1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_5CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCNH-$

【 0 0 7 3 】

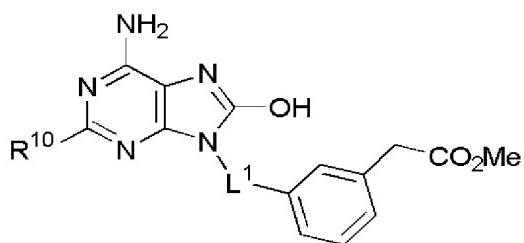
【表 1 4】



$-\text{R}^{10}-$	$-\text{L}^1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCSNH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCSNH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHCSNH}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_5\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$
	$-\text{CH}_2\text{CO}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CONH}-$

【 0 0 7 4 】

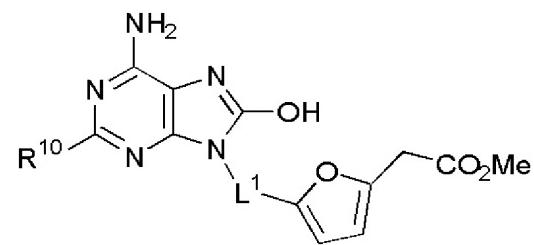
【表 1 5】

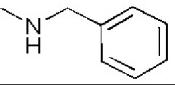


$-\text{R}^{10}$	$-\text{L}^1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
$\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-$

【0 0 7 5】

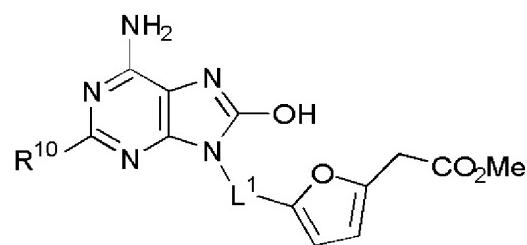
【表 1 6】

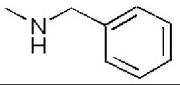


$-R^{10}$	$-L1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_5CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

【 0 0 7 6 】

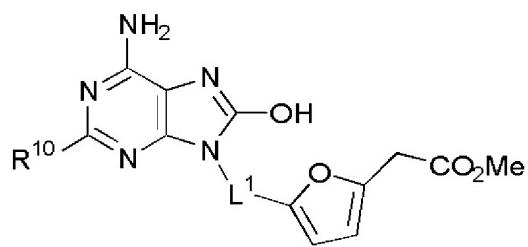
【表 1 7】



$-\text{R}^{10}-$	$-\text{L}1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2^-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2^-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_2^-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NH}-$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{NH}-$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2^-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2^-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_5\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2^-$
	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2^-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NCH}_3^-$

【 0 0 7 7 】

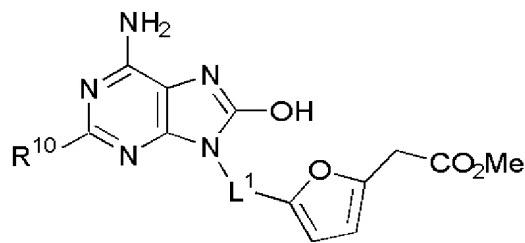
【表 1 8】

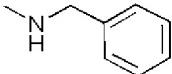


$-R^{10}$	$-L1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NCH_3^-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NCH_3^-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3CH_2^-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2^-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2^-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3NHCH_2^-$
$-S(CH_2)_5CF_3$	$-(CH_2)_2NCH_3^-$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2^-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NCH_3^-$

【0 0 7 8】

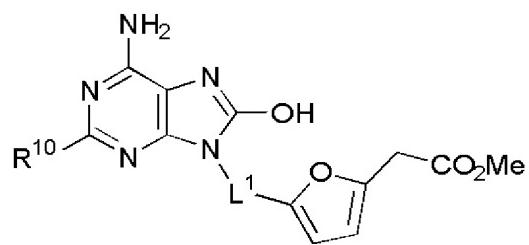
【表 1 9】

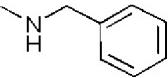


$-R^{10}$	$-L1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$
$-S(CH_2)_5CF_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$
	$-(CH_2)_2NHCO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$

【 0 0 7 9 】

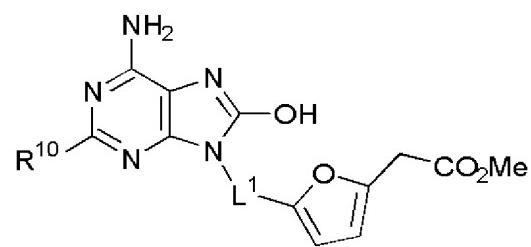
【表 20】



$-R^{10}$	$-L_1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_5CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCNH-$

【0 0 8 0】

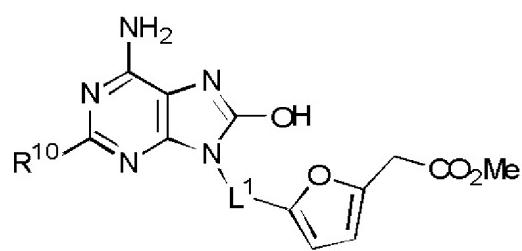
【表 2 1】



$-R^{10}$	$-L1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-CH_2CON(CH_3)-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$
	$-(CH_2)_3CONH-$

【0 0 8 1】

【表 2 2】



$-\text{R}^{10}$	$-\text{L}^1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{CH}_3)-$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-$

【0 0 8 2】

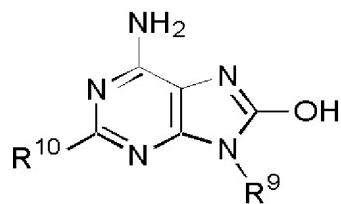
【表 2 3】



$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$
	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NH}-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{NH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$
	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$

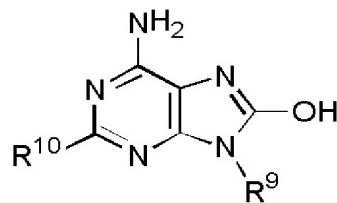
【0 0 8 3】

【表 2-4】



$-R^{10}$	$-R^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Pr}$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

【表 2 5】



【0 0 8 5】

【表 2 6】

R^9
 R^{10}

$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}\text{C}_3\text{H}_5\text{S}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Pr}$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}\text{C}_3\text{H}_5\text{N}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}\text{C}_3\text{H}_5\text{O}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5\text{N}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}\text{C}_3\text{H}_5\text{O}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

【 0 0 8 6 】

【表 2 7】



$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$\text{--NH--CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2-\text{C}_3\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Pr}$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2-\text{C}_3\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-\text{C}_3\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$\text{--NH--CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCONH}-\text{C}_3\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

【0 0 8 7】

【表 2 8】



【0 0 8 8】

【表 2 9】

$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CONH$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CONH$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3CONH$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CON(CH_3)$  CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)$ 
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ 
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2$ 
	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2$ 
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2$ 
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH$ 

【0089】

以下に実施例及び参考例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。また、以下の実施例において、化合物の構造式を、便宜上8-ヒドロキシ型で表記する場合があるが、8-オキソ型と区別されるものではない。

【実施例 1】

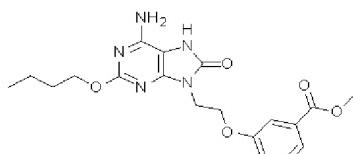
【0090】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Buto

xy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine の合成

【0091】

【化8】



参考例2で得られた2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(400 mg, 1.04 mmol)のクロロホルム溶液(10 ml)に酢酸ナトリウム283mg(1.56 mmol)を加えた後、臭素(78 μl, 1.56 mmol)を氷冷下滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム(1 ml)、飽和チオ硫酸ナトリウム(2 ml)を加えて、10分間攪拌した後、反応溶液を水で希釈し、クロロホルム(メタノール5%)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、プロモ体を得た。得られたプロモ体にメタノール(10 ml)、2.5規定水酸化ナトリウム(16 ml)を加え、85 °Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、濃塩酸で酸性とした後、減圧濃縮した。残渣に水を加え、沈殿物を濾取し、メタノール(15 ml)、濃硫酸(300 μl)を加え、85 °Cで2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで中和後、析出した固体を濾取し、白色固体として215 mg(0.54 mmol)の標記化合物を得た。収率52%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.89 (1H, brs), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.8, 8.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 6.43 (2H, brs), 4.36-4.34 (2H, m), 4.08-4.04 (4H, m), 3.82 (3H, s), 1.63-1.60 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

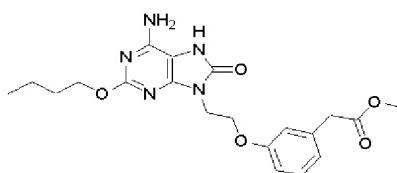
【実施例2】

【0092】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

【0093】

【化9】



参考例3で得られた2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン160mg(0.40mmol)から実施例1と同様の方法で、白色固体として49 mg(0.12 mmol)の標記化合物を得た。収率29%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.90 (1H, s), 7.20 (1H, td, J = 1.5, 7.4 Hz), 6.84-6.81 (3H, m), 6.43 (2H, brs), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.61 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.66-1.61 (2H, m), 1.39-1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

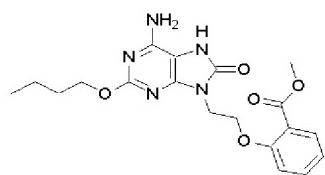
【実施例3】

【0094】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

【0095】

【化 1 0】



実施例 1 と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.91 (1H, brs), 7.55 (1H, dd, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 1.7, 8.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.41 (2H, brs), 4.35 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.61 (3H, s), 1.64-1.58 (2H, m), 1.42-1.37 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

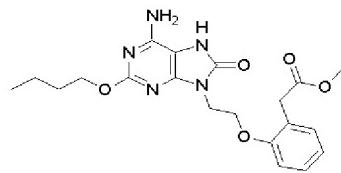
【実施例 4】

【0 0 9 6】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0 0 9 7】

【化 1 1】



実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.89 (1H, brs), 7.19 (1H, dt, J = 1.7, 8.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.5, 7.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.41 (2H, brs), 4.23 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.47 (2H, s), 3.46 (3H, s), 1.65-1.61 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

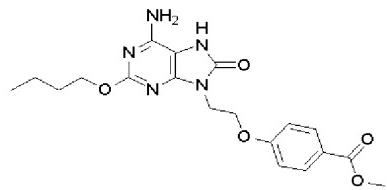
【実施例 5】

【0 0 9 8】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0 0 9 9】

【化 1 2】



実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.78 (1H, brs), 7.87 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.43 (2H, brs), 4.37 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.08-4.02 (4H, m), 3.80 (2H, s), 1.63-1.58 (2H, m), 1.35-1.30 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

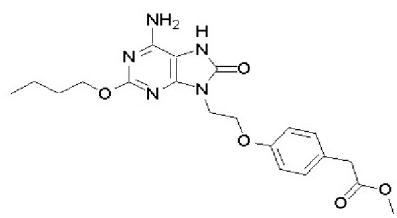
【実施例 6】

【0 1 0 0】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0 1 0 1】

【化13】



実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.90 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.42 (2H, brs), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.58 (3H, s), 3.57 (2H, s), 1.65-1.61 (2H, m), 1.39-1.34 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

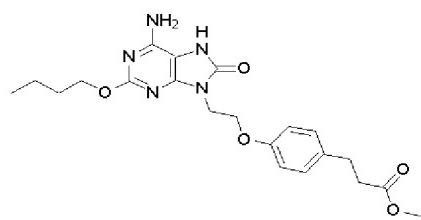
【実施例7】

【0102】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-{2-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-{2-[4-(2-methoxycarbonyloxyethyl)phenoxy]ethyl}adenine) の合成

【0103】

【化14】



参考例16で得られた2-ブトキシ-8-ブロモ-9-{2-[4-(2-シアノエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (948 mg, 2.1 mmol) に水 (20 ml)、5規定水酸化カリウム (ml) を加え、95 °Cで6時間攪拌した。濃塗酸でpH 5とした後、析出した固体を濾取し、メタノール (25 ml)、硫酸 (400 μ l) を加え、90 °Cで4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した固体を濾取し、白色固体として750 mg (1.7 mmol) の標記化合物を得た。収率85 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.90 (1H, brs), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.41 (2H, brs), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.67 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.64-1.59 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

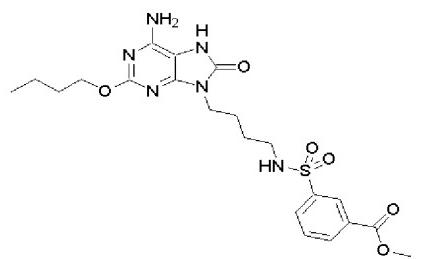
【実施例8】

【0104】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine) の合成

【0105】

【化15】



参考例22で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(2-メトキシカルボニルベンズアミド

)ブチル]アデニン (64 mg, 0.13 mmol) にメタノール (10 ml)、硫酸 (300 μ l) 加え、85 °Cで3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムにより中和し、水で希釈し、析出した固体を濾取し、白色固体として54 mg (0.11 mmol)の表記化合物を得た。収率 87 %。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.82 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 1.4, 1.7 Hz), 8.17 (1H, ddd, J = 1.3, 1.4, 7.9 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 1.3, 1.7, 7.9), 7.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.89 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.77 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.64-1.59 (4H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 1.33-1.28 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

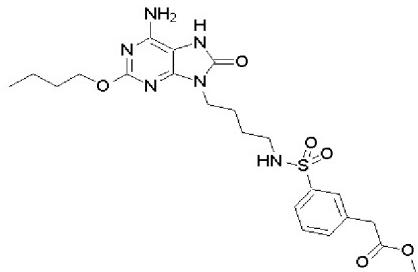
【実施例 9】

【0106】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxymethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine) の合成

【0107】

【化16】



比較例 9 で得られた2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (100 mg, 0.2 mmol) にメタノール (15 ml)、硫酸 (200 μ l) を加え、80 °Cで3時間攪拌した。アンモニア水で中和し、水を加え、析出した固体を濾取し、白色固体として89 mg (0.2 mmol)の表記化合物を得た。収率 91 %。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.82 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.66-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.52-7.50 (1H, m), 6.40 (2H, brs), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.81 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.65-1.58 (4H, m), 1.40-1.34 (2H, m), 1.36-1.29 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz)

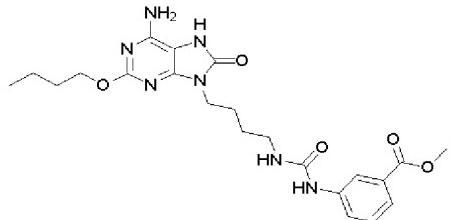
【実施例 10】

【0108】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine) の合成

【0109】

【化17】



実施例 8 と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.85 (1H, brs), 8.67 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J = 1.5, 2.2 Hz), 7.56 (1H, ddd, J = 1.0, 2.2, 8.2 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 1.0, 1.5, 7.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 6.40 (2H, brs), 6.17 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 3.67 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.10 (2H, dt, J = 5.7,

6.6 Hz), 1.69-1.63 (2H, m), 1.64-1.59 (2H, m), 1.44-1.37 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz)

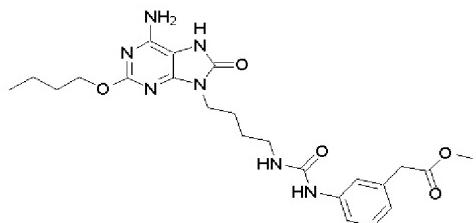
【実施例 1 1】

【0110】

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylphenylaminocarbonyl amino)butyl]adenine) の合成

【0111】

【化18】



参考例 27 で得られた 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (300 mg, 0.66 mmol) のクロロホルム (7 ml) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (1.08 ml, 7.86 mmol)、塩化チオニル (143 μl, 3.94 mmol) を滴下し、5 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、水で希釈し、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を DMF 10 ml に溶解させ、シアノ化ナトリウム 96 mg (2.0 mmol) を室温で加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にメタノール (5 ml)、5 規定水酸化カリウム (5 ml) を加え、90 °C で 6.5 時間攪拌した。濃塩酸により中和し、減圧下濃縮し、残渣にメタノール (20 ml)、濃硫酸 (0.3 ml) を加え、90 °C で 2 時間攪拌した。放冷後、アンモニア水で中和し、析出した固体を濾取し、白色固体として 140 mg (0.29 mmol) の表記化合物を得た。収率 44 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.85 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.5, 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.40 (2H, brs), 6.10 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.08 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.68-1.60 (4H, m), 1.40-1.32 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

【実施例 1 2】

【0112】

ラット脾臓細胞におけるインターフェロン誘導作用 (in vitro)

CD (SD) IGS ラット (雄性; 8-10 週齢) から脾臓を摘出し、無血清の MEM 培地を用いて 1 x 10⁷ cells/ml の脾細胞懸濁液を調製し、96 穴マイクロプレートの各ウエルに 0.1 ml ずつ分注した。そして、同培地で希釈した被験化合物 (0.2% DMSO を含む) を各ウエルに 0.1 ml ずつ添加し、5% CO₂ インキュベーター内で 37 °C、24 時間培養した後、培養液を遠心分離して培養上清を得た。培養上清中のインターフェロン力価は J. A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7 に記載のバイオアッセイを一部改良して定量した。すなわち 4 x 10⁴ cells/50 μl のマウス纖維芽細胞 L929 を 96 穴の培養プレートで 7 時間培養後、50 μl の希釈培養上清を添加し、更に 17 時間培養した。各ウエルの培養液を除去後、水泡性口内炎ウイルスを 100 μl ずつ添加し、ウイルス感染後 44 時間での細胞変性効果をニュートラルレッド染色により確認した。表 30 に各化合物のインターフェロン誘導活性 (最小有効濃度) を示した。

【0113】

【表30】

化合物	最小有効濃度 (nM)	化合物	最小有効濃度 (nM)
実施例1	0.3	比較例1	10
実施例2	3	比較例2	30
実施例3	1	比較例3	100
実施例4	1	比較例4	100
実施例6	10	比較例6	100
実施例8	3	比較例8	100
実施例9	3	比較例9	300
実施例10	1	比較例10	300
実施例11	10	比較例11	100

【実施例13】

【0114】

実施例13：ヒト血漿を用いた代謝安定性試験

ヒトの新鮮血から血漿を調製し、終濃度 $1\mu M$ の被験化合物を添加した（1% DMSOを含む）。そして、37°Cで15分間、血漿エステラーゼによる代謝反応を行った後、被験化合物を酢酸エチルで抽出し、逆相HPLCで定量した。被験化合物の代謝安定性は、代謝反応前の濃度を100%とした場合の残存率（%）で示した。結果を表31に示した。

【0115】

【表31】

化合物	残存率(%)
実施例2	1.4
実施例9	<1.0

【実施例14】

【0116】

ラット肝S9を用いた代謝安定性試験

ラット肝S9を用いた反応は96ウェルプレート上でTecan社製スクリーニングロボットを用いて行った。S9溶液はラット肝S9 10mlに 250mM KPi (pH 7.4) 20mlと脱イオン水 20mlを加えて調整し、Cofactor液をNADPH 220mgを脱イオン水40.5mlに溶解 (Final 6mM) して調整し、IS (Internal Standard) 溶液はアセトニトリル30mlに IS溶液 (1mM DMSO溶液) 300 μL を添加 (100倍希釈) し調整した。被験化合物 ($1\mu M$ DMSO溶液) を37°Cのインキュベーター中で溶解し、各35 μL ずつを96wellプレートに分注 (24サンプル/プレート) した後、プレート類 (サンプルプレート、希釈用96wellプレート、反応用及び回収用の各Deep wellプレート、固相抽出プレート) と試薬類 (S9溶液、Cofactor液、IS (Internal Standard) 溶液、Stop solution、溶出用アセトニトリル) をロボットブース内の決められた位置にセットし、反応をスタートした (被験化合物の濃度 $1\mu M$)。振とうしながら37°Cでインキュベート後、固相抽出 (同時に分析用の内部標準を添加する) し、回収された200 μL /wellのサンプルに対し、各well 50 μL のアセトニトリルを添加し、FALCON Deep wellプレート2枚に100 μL /wellずつ分注後、LC/MS分析を行い、被検物質及び内部標準のクロマトグラムを描き、ピーク面積を求めた後、内部標準法で安定性 (反応後の残存率) を算出した。結果を表32に示した。

【0117】

【表3-2】

化合物	残存率(%)
実施例1	0
実施例2	1
実施例3	0
実施例4	0
実施例5	0
実施例6	0
実施例7	0
実施例8	0
実施例9	0
実施例10	1

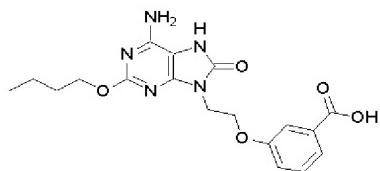
【実施例15】

【0118】

比較例1 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0119】

【化19】



【0120】

実施例1で得られた2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (50 mg, 0.12 mmol) にメタノール (2.5 ml)、2.5規定 水酸化カリウム (5 m) を加え、85 °Cで4.5時間攪拌した。放冷後、水を加え濃塩酸でpH 5とした。析出した結晶を濾取し、白色固体として49 mg (0.12 mmol) の標記化合物を得た。収率100 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.02 (1H, br), 10.23 (1H, brs), 7.51 (1H, dd, J = 1.2, 8.8 Hz), 7.38-7.36 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 0.8, 2.6 Hz), 6.57 (2H, brs), 4.32 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.11-4.04 (4H, m), 1.65-1.60 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

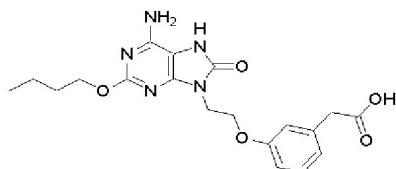
【実施例16】

【0121】

比較例2 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0122】

【化20】



実施例2で得た2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン15 mg (0.04 mmol) から比較例1と同様の方法で、白色固体として10 mg

(0.03 mmol) の標記化合物を得た。収率 70 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.43 (1H, br), 9.93 (1H, s), 7.22–7.20 (1H, m), 6.81–7.78 (3H, m), 6.45 (2H, br), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.50 (2H, s), 1.65–1.60 (2H, m), 1.39–1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

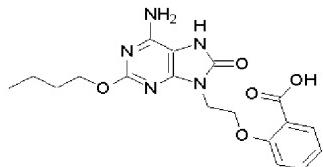
【実施例 17】

【0123】

比較例 3 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy) ethyl]adenine) の合成

【0124】

【化21】



比較例 1 と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.46 (1H, br), 10.03 (1H, brs), 7.61 (1H, dd, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.45 (1H, dt, J = 1.7, 8.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.33 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.64–1.59 (2H, m), 1.39–1.34 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

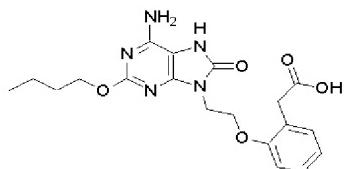
【実施例 18】

【0125】

比較例 4 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-hydroxycarbonylmethylphenoxy) ethyl]adenine) の合成

【0126】

【化22】



比較例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.17 (1H, br), 10.35 (1H, br), 7.16–7.14 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.58 (2H, brs), 4.21 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.40 (2H, s), 1.65–1.60 (2H, m), 1.39–1.35 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz)

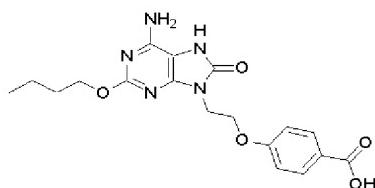
【実施例 19】

【0127】

比較例 5 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-ヒドロキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-hydroxycarbonylphenoxy) ethyl]adenine) の合成

【0128】

【化23】



比較例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.62 (1H, br), 9.47 (1H, brs), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.35 (2H, brs), 4.36 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.11-4.08 (4H, m), 1.65-1.60 (2H, m), 1.37-1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

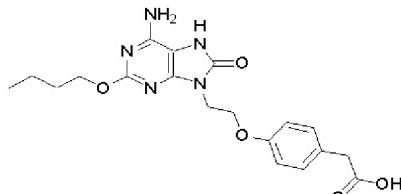
【実施例 20】

【0129】

比較例 6 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0130】

【化24】



比較例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.25 (2H, br), 9.97 (1H, br), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.44 (2H, brs), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.45 (2H, s), 1.65-1.60 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

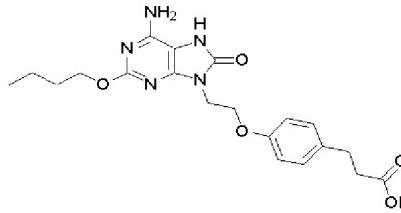
【実施例 21】

【0131】

比較例 7 2-ブトキシ-8-オキソ-9-{2-[4-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-{2-[4-(2-hydroxycarbonylethyl)phenoxy]ethyl}adenine) の合成

【0132】

【化25】



比較例 1 と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.12 (1H, br), 10.03 (1H, brs), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.22 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.64-1.59 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

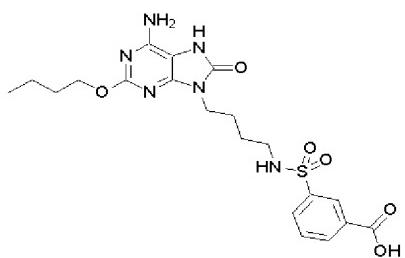
【実施例 22】

【0133】

比較例 8 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine) の合成

【0134】

【化 2 6】



比較例 1 と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.59 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 8.29 (1H, dd, J = 1.4, 1.7 Hz), 8.13 (1H, ddd, J = 1.3, 1.4, 7.9 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 1.3, 1.7, 7.9 Hz), 7.71 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.63-1.58 (4H, m), 1.38-1.32 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

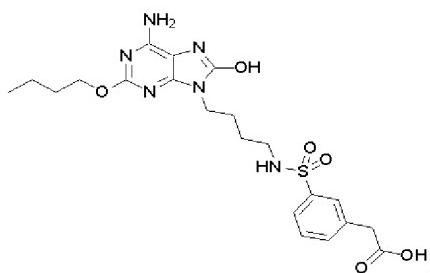
【実施例 2 3】

【0 1 3 5】

比較例 9 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine) の合成

【0 1 3 6】

【化 2 7】



参考例 2 5 で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-シアノメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (190 mg, 0.4 mmol) にメタノール (3 ml)、3.7規定水酸化カリウム (3 ml) を加え、90 °Cで 3 時間攪拌した。1 規定塩酸で pH 5 とし、析出した固体を濾取した。得られた固体を1 規定水酸化ナトリウムに溶解し、クロロホルムで洗浄し、水層を1 規定塩酸水で pH 5 とし、析出した固体を濾取し、白色固体として145 mg (0.3 mmol) の表記化合物を得た。収率 73 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.48 (1H, brs), 9.98 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.58 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.50-7.48 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.48 (2H, brs), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.69 (2H, brs), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (2H, dt, J = 5.9, 6.6 Hz), 1.65-1.58 (4H, m), 1.40-1.36 (2H, m), 1.35-1.29 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz)

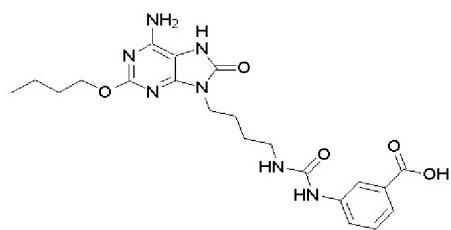
【実施例 2 4】

【0 1 3 7】

比較例 1 0 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylphenylaminocarbonyl amino)butyl]adenine) の合成

【0 1 3 8】

【化28】



比較例1と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.82 (1H, brs), 9.86 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J = 1.5, 2.2 Hz), 7.57 (1H, ddd, J = 1.0, 2.2, 8.2 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 1.0, 1, 5, 7.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 6.41 (2H, brs), 6.16 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.10 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.70-1.64 (2H, m), 1.64-1.59 (2H, m), 1.44-1.37 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz)

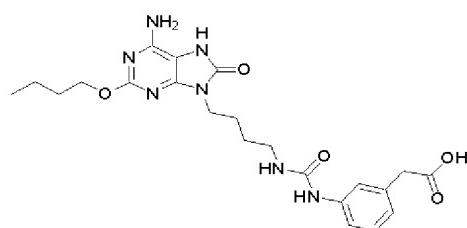
【実施例25】

【0139】

比較例1 1 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylphenylaminocarbonylaminobutyl]adenine) の合成

【0140】

【化29】



比較例1と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.29 (1H, br), 9.90 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.41 (2H, brs), 6.10 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.46 (2H, s), 3.08 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.68-1.59 (4H, m), 1.42-1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

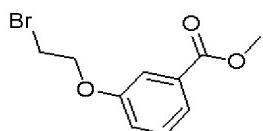
【実施例26】

【0141】

参考例1 メチル 3-(2-ブロモエトキシ)ベンゾエート (Methyl 3-(2-bromoethoxy)benzoate) の合成

【0142】

【化30】



メチル 3-ヒドロキシベンゾエート (2.00 g, 13.1 mmol) のアセトン (50 ml) 溶液に、炭酸カリウム (3.18 g, 23.0 mmol)、1,2-ジブロモエタン (6.4 ml, 74.1 mmol) を加え、85 °Cで24時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、残渣に水75 mlを加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸

ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物として 1.79 g (6.9 mmol) の標記化合物を得た。収率 53 %。

¹H NMR (CDCl_3) δ 7.67 (1H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 1.5, 2.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.15-7.13 (1H, m), 4.34 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.92 (3H, s), 3.66 (2H, t, J = 6.2 Hz)

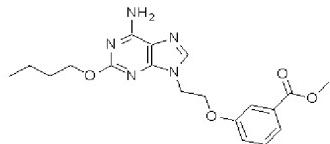
【実施例 27】

【0143】

参考例 2：2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0144】

【化31】



2-ブトキシアデニン (727 mg, 3.5 mmol)、炭酸カリウム (727 mg, 5.3 mmol) に DMF (35 ml) を加え 70°C で 2 時間攪拌した。次いで、参考例 1 で得られたメチル 3-(2-ブロモエトキシ)ベンゾエート (1.0 g, 3.9 mmol) の DMF 溶液 (2 ml) を氷冷下滴下し、3 時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で中和後、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色結晶として 1.1 g (2.9 mmol) の標記化合物を得た。収率 81 %。

¹H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (1H, s), 7.65 (1H, dt, J = 1.5, 8.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 1.5, 2.6 Hz), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 0.9, 2.6, 8.0 Hz), 5.88 (2H, br), 4.53 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.33 (4H, m), 3.90 (3H, s), 1.83-1.73 (2H, m), 1.53-1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz)

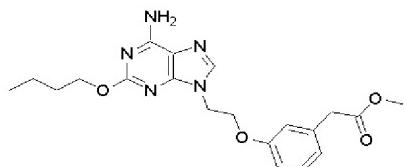
【実施例 28】

【0145】

参考例 3 2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0146】

【化32】



水素化リチウムアルミニウム (150 mg, 4.0 mmol) の THF 懸濁溶液 (15 ml) に参考例 2 で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (540 mg, 1.4 mmol) の THF 溶液 (5 ml) を氷冷下滴下し、室温で 3 時間攪拌した。1 規定水酸化ナトリウムを加え、セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルム (10 ml) に溶解させ、塩化チオニル ($336 \mu\text{l}$, 4.62 mmol) を室温で滴下し、60 °C で 10 分間攪拌した。反応混合物に 1 規定水酸化ナトリウムを加えた後、水で希釈し、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色粗結晶物としてクロロメチル体 380 mg を得た。クロロメチル体 (380 mg) の DMF (10 ml) 溶液に、シアノ化ナトリウム (99 mg, 2.02 mmol) を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にメタノール (7 ml)、5 規定水酸化カリウム (7 ml) を加え、95°C で 3.5 時間攪拌した。反応液を濃塩酸で中和し、減圧

濃縮した後、メタノール（20 ml）、濃硫酸（0.3 ml）を加え、90°Cで3.5時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、残渣に水を加えて、クロロホルム（メタノール5%）で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油状物として160mg（0.40 mmol）の標記化合物を得た。収率29%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80-6.77 (2H, m), 5.51 (2H, brs), 4.56 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.31-4.27 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, s), 1.82-1.78 (2H, m), 1.53-1.48 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz)

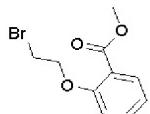
【実施例29】

【0147】

参考例4 メチル 2-(2-ブロモエトキシ)ベンゾate (Methyl 2-(2-bromoethoxy)benzoate) の合成

【0148】

【化33】



参考例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz), 7.46-7.44 (1H, m), 7.04-7.02 (1H, m), 6.97 (1H, dt, 0.6, 8.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.90 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 6.5 Hz)

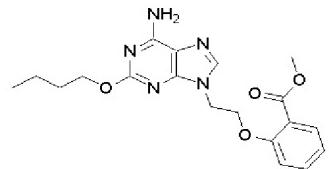
【実施例30】

【0149】

参考例5 2-ブトキシ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0150】

【化34】



参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.01 (1H, s), 7.64 (1H, dd, J = 1.8, 7.7 Hz), 7.51-7.50 (1H, m), 7.19 (2H, brs), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.02-7.00 (1H, m), 4.47-4.42 (2H, m), 4.38-4.34 (2H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (3H, s), 1.67-1.76 (2H, m), 1.41-1.38 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

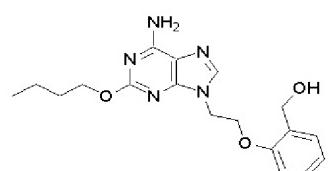
【実施例31】

【0151】

参考例6 2-ブトキシ-9-[2-(2-ヒドロキシメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(2-hydroxymethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0152】

【化35】



水素化リチウムアルミニウム (74 mg, 1.9 mmol) のTHF懸濁液 (10 ml) に参考例5で得られた2-ブトキシ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (500 mg, 1.4 mmol) のTHF溶液 (2 ml) を氷冷下滴下し、室温で1時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウムを加え、セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮し、白色固体として500 mg (1.4 mmol) の標記化合物を得た。収率 99 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (2H, br s), 7.15-7.13 (1H, m), 6.94-6.92 (1H, m), 6.91-6.89 (1H, m), 4.96 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.33 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.29 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.67-1.62 (2H, m), 1.41-1.37 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz)

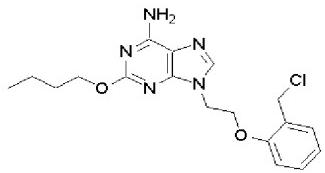
【実施例32】

【0153】

参考例7 2-ブトキシ-9-[2-(2-クロロメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(2-chloromethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0154】

【化36】



参考例6で得られた2-ブトキシ-9-[2-(2-ヒドロキシメチルフェノキシ)エチル]アデニン (500 mg, 1.4 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液に、塩化チオニル (510 μl, 7.0 mmol) を室温で滴下し、60 °Cで1時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウムを加えた後、水で希釈し、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色固体として529 mg (1.3 mmol) の標記化合物を得た。収率 93 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.07 (1H, s), 7.33-7.31 (4H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.59 (2H, s), 4.50-4.48 (2H, m), 4.38-4.36 (2H, m), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.69-1.64 (2H, m), 1.45-1.40 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz)

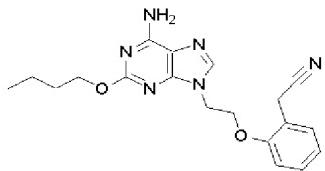
【実施例33】

【0155】

参考例8 2-ブトキシ-9-[2-(2-シアノメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(2-cyanoethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0156】

【化37】



参考例例7で得られた2-ブトキシ-9-[2-(2-クロロメチルフェノキシ)エチル]アデニン (529 mg, 1.3 mmol) のDMF (14 ml) に溶液に、シアノ化ナトリウム (207 mg, 4.2 mmol) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色固体として436 mg (1.2 mmol) の標記化合物を得た。収率 84 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.32 (1H, s), 7.32-7.30 (2H, m), 7.20 (2H, br), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.36 (2H, t, J =

= 5.0 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, s), 1.69-1.64 (2H, m), 1.45-1.40 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz)

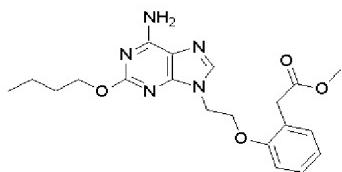
【実施例 34】

【0157】

参考例 9 2-ブトキシ-9-[2-(2-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(2-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0158】

【化38】



参考例 8 で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(2-シアノメチルフェノキシ)エチル]アデニン (436 mg, 1.2 mmol) にメタノール (12 ml)、5 規定水酸化カリウム (12 ml) を加え、95°C で 6.5 時間攪拌した。反応液を濃塩酸で中和し、析出した固体を濾取し、メタノール (15 ml)、濃硫酸 (0.3 ml) を加え、75°C で 5 時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、メタノールを留去し、析出した固体を濾取し、白色固体として 384 mg (1.0 mmol) の標記化合物を得た。収率 81%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.01 (1H, s), 7.22-7.20 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J = 1.6, 7.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.88 (1H, dt, J = 0.8, 7.4 Hz), 4.41 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (3H, s), 3.50 (2H, s), 1.69-1.64 (2H, m), 1.42-1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

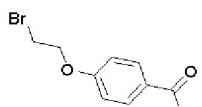
【実施例 35】

【0159】

参考例 10 メチル 4-(2-ブロモエトキシ)ベンゾエート (Methyl 4-(2-bromoethoxy)benzoate) の合成

【0160】

【化39】



参考例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.92 (2H, d, J = 9.0), 4.35 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.89 (3H, s), 3.66 (2H, t, J = 6.2 Hz)

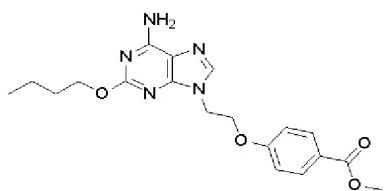
【実施例 36】

【0161】

参考例 11 2-ブトキシ-9-[2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(4-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0162】

【化40】



参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.84 (2H, brs), 4.54 (2H, m), 4.38-4.34 (2H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz),

3.73 (3H, s), 1.67-1.76 (2H, m), 1.41-1.38 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)

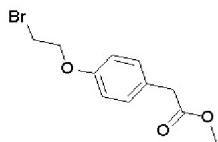
【実施例 3 7】

【0163】

参考例 1 2 メチル 4-(2-ブロモエトキシ)フェニルアセテート (Methyl 4-(2-bromoethoxy)phenylacetate) の合成

【0164】

【化41】



参考例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.59 (2H, s)

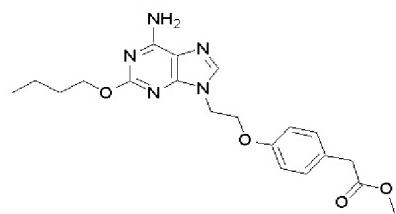
【実施例 3 8】

【0165】

参考例 1 3 2-ブトキシ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

【0166】

【化42】



参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.96 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 7.14 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.58 (5H, s), 1.68-1.63 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)

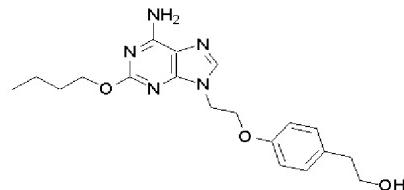
【実施例 3 9】

【0167】

参考例 1 4 2-ブトキシ-9-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (2-Butoxy-9-{2-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]ethyl}adenine) の合成

【0168】

【化43】



参考例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.95 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.58 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.40 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.51 (2H, dt, $J = 5.3, 7.2$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.67-1.62 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)

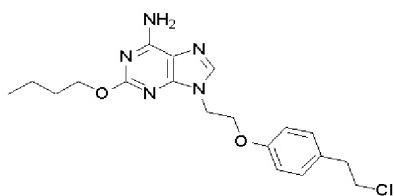
【実施例 4 0】

【0169】

参考例 15 2-ブトキシ-9-{2-[4-(2-クロロエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (2-Butoxy-9-{2-[4-(2-chloroethyl)phenoxy]ethyl}adenine) の合成

【0170】

【化44】



参考例 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.05 (1H, s), 7.43 (2H, br), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.32 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.23 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.69-1.64 (2H, m), 1.43-1.38 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz)

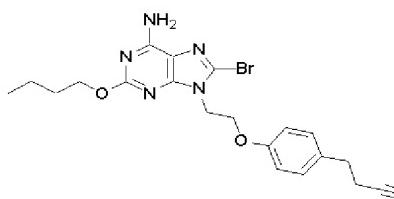
【実施例 4 1】

【0171】

参考例 16 2-ブトキシ-8-ブロモ-9-{2-[4-(2-シアノエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (2-Butoxy-8-bromo-9-{2-[4-(2-cyanoethyl)phenoxy]ethyl}adenine) の合成

【0172】

【化45】



参考例 15 で得られた2-ブトキシ-9-{2-[4-(2-クロロエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (985 mg, 2.6 mmol) のDMF (20 ml) 溶液に、シアノ化ナトリウム (3085 mg, 7.9 mmol) を室温で加え、室温で 18 時間、50 °C で 2 時間攪拌した。1規定 塩酸を加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、シアノ体を得た。得られたシアノ体のクロロホルム (25 ml) に溶液に酢酸ナトリウム (653 mg, 3.6 mmol) 臭素 (180 μ l, 3.6 mmol) を氷冷下滴下し、室温で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム、飽和チオ硫酸ナトリウムを加え、10分間攪拌した後、反応溶液を水で希釈し、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をメタノールより再結晶し、淡黄白色固体として 948 mg (2.1 mmol) の標記化合物を得た。収率 82 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.46 (2H, br), 4.53 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.31 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.30 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.81-1.76 (2H, m), 1.52-1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz)

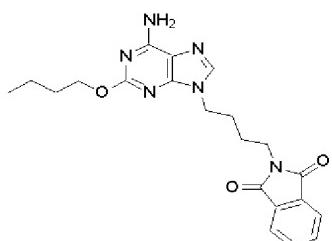
【実施例 4 2】

【0173】

参考例 17 2-ブトキシ-9-(4-フタルイミドブチル)アデニン (2-Butoxy-9-(4-phthalimidobutyl)adenine) の合成

【0174】

【化46】



参考例2と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 7.90 (1H, s), 7.85-7.84 (4H, m), 7.14 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.79-1.72 (2H, m), 1.65-1.60 (2H, m), 1.58-1.52 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz)

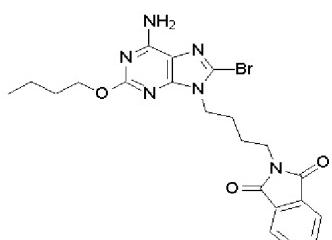
【実施例43】

【0175】

参考例18 2-ブトキシ-8-ブロモ-9-(4-フタルイミドブチル)アデニン (2-Butoxy-8-bromo-9-(4-phthalimidobutyl)adenine) の合成

【0176】

【化47】



参考例17で得られた2-ブトキシ-9-(4-フタルイミドブチル)アデニン (500 mg, 1.2 mmol) のクロロホルム (13 ml) 溶液に酢酸ナトリウム (334 mg, 1.8 mmol)、臭素 (92 μ l, 1.8 mmol) を氷冷下滴下し、2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム、飽和チオ硫酸ナトリウムを加え、10分間攪拌した後、反応溶液を水で希釈し、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体として575mg (1.2 mmol) の表記化合物を得た。収率 96 %。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 7.84-7.82 (4H, m), 7.35 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.79-1.75 (2H, m), 1.60-1.55 (2H, m), 1.37-1.32 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz)

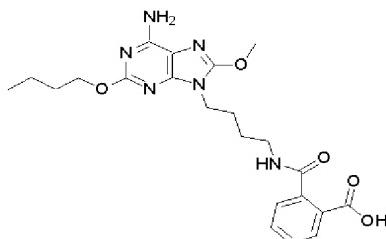
【実施例44】

【0177】

参考例19 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(2-ヒドロキシカルボニルベンズアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(2-hydroxycarbonylbenzamide)butyl]adenine) の合成

【0178】

【化48】



参考例18で得られた2-ブトキシ-8-ブロモ-9-(4-フタルイミドブチル)アデニン (258

mg, 0.53 mmol) にメタノール (3 ml)、3 規定水酸化カリウム (3 ml) を加え、90°Cで 4 時間攪拌した。濃塩酸により pH 5とした後、析出した固体を濾取し、淡黄色固体として 230 mg (0.51 mmol) の表記化合物を得た。収率 95 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.91 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 7.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.80 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.05 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.23-3.17 (2H, m), 1.78-1.73 (2H, m), 1.66-1.61 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz)

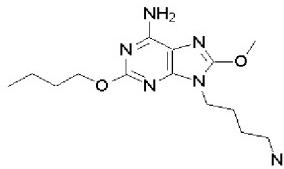
【実施例 4 5】

【0179】

参考例 20 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(4-アミノブチル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(4-aminobutyl)adenine) の合成

【0180】

【化49】



参考例 19 で得られた 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{4-(2-ヒドロキシカルボニルベンズアミド)ブチル}アデニン (682 mg, 1.5 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液にヒドラジン (3 ml) を加え、90 °Cで 4.5 時間攪拌した。放冷後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体として 461 mg (1.5 mmol) の表記化合物を得た。収率 99 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.79 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.73-1.68 (2H, m), 1.67-1.61 (4H, m), 1.43-1.39 (2H, m), 1.28-1.23 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz)

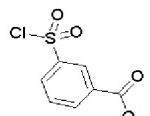
【実施例 4 6】

【0181】

参考例 21 3-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロライド (3-Methoxycarbonylbenzenesulfonyl chloride) の合成

【0182】

【化50】



3-クロロカルボニルベンゼンスルホニルクロライド (5.0 g, 21 mmol) の THF (100 ml) 溶液に、メタノール 1.7 ml (42 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、淡紫色固体として 5.14 g (21 mmol) の表記化合物を得た。収率 100 %。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70 (1H, dd, J = 1.4, 1.9 Hz), 8.42 (1H, dt, J = 1.4, 7.9 Hz), 8.22 (1H, ddd, J = 1.2, 1.9, 7.9 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.00 (3H, s)

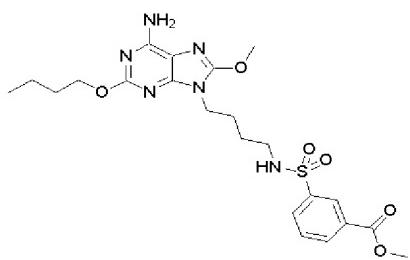
【実施例 4 7】

【0183】

参考例 22 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(2-メトキシカルボニルベンズアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine) の合成

【0184】

【化5 1】



参考例20で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(4-アミノブチル)アデニン(440 mg, 1.4 mmol)のTHF(20 ml)溶液に、参考例22で得られた3-クロロカルボニルベンゼンスルホニルクロライド(502 mg, 2.1 mmol)、トリエチルアミン(312 μ l, 2.3 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。水を加え、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として724 mg(1.4 mmol)の表記化合物を得た。収率100%。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.30(1H, dd, J = 1.4, 1.7 Hz), 8.15(1H, ddd, J = 1.3, 1.4, 7.9 Hz), 8.00(1H, ddd, J = 1.3, 1.7, 7.9 Hz), 7.79(1H, t, J = 5.8 Hz), 7.73(1H, t, J = 7.9 Hz), 6.81(2H, brs), 4.13(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02(3H, s), 3.90(3H, s), 3.77(1H, t, J = 6.7 Hz), 2.75(1H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.65-1.60(4H, m), 1.42-1.37(2H, m), 1.27-1.22(2H, m), 0.89(3H, t, J = 7.4 Hz)

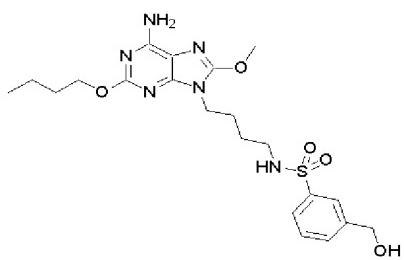
【実施例4 8】

【0185】

参考例23 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-ヒドロキシメチルベンゼンスルホニアミド)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-hydroxymethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine)の合成

【0186】

【化5 2】



参考例6と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.74(1H, s), 7.61-7.62(1H, m), 7.57-7.56(2H, m), 7.53-7.51(2H, m), 6.78(2H, brs), 5.41(2H, t, J = 5.7 Hz), 4.56(1H, t, J = 6.6 Hz), 4.14(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02(3H, s), 3.76(2H, t, J = 6.6 Hz), 2.74(2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.67-1.63(4H, m), 1.40-1.36(2H, m), 1.31-1.27(2H, m), 0.91(3H, t, J = 7.4 Hz)

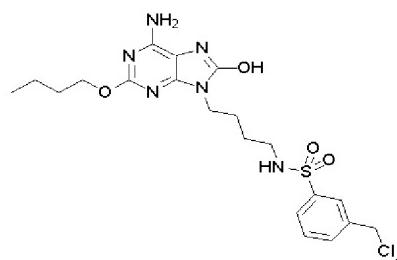
【実施例4 9】

【0187】

参考例24 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-クロロメチルベンゼンスルホニアミド)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-chloromethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine)の合成

【0188】

【化53】



参考例7と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.36 (1H, br), 7.84 (1H, dd, J = 1.4, 1.7 Hz), 7.67-7.65 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.01 (2H, br), 4.86 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.78 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.65-1.61 (4H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 1.35-1.28 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz)

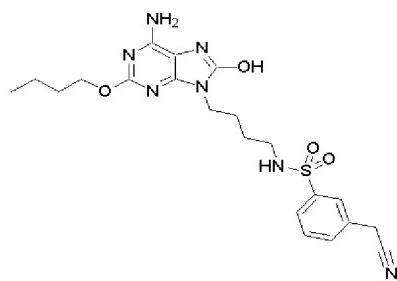
【実施例50】

【0189】

参考例25 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-シアノメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-cyanomethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine) の合成

【0190】

【化54】



参考例8と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.83 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.72-7.70 (2H, m), 7.59-7.57 (2H, m), 6.40 (2H, br), 4.18 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.66-1.61 (4H, m), 1.38-1.30 (4H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz)

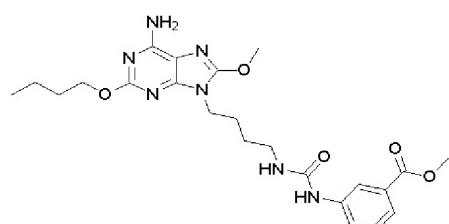
【実施例51】

【0191】

参考例26 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methoxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine) の合成

【0192】

【化55】



参考例20で得た2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(4-アミノブチル)アデニン (1143 mg, 3.71 mmol) のTHF (37 ml) 溶液に、3-メトキシカルボニルフェニルイソシアネート (689 mg, 3.9 mmol) を氷冷下で加え、5分間攪拌した。析出した固体を濾取し、白色固体とし

て1550 mg (2.4 mmol) の表記化合物を得た。収率 86 %。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.67 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J = 1, 5, 2.2 Hz), 7.57 (1H, ddd, J = 1, 0, 2.2, 8.2 Hz), 7.48 (1H, ddd, J = 1.0, 1, 5, 7.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 7.68 (2H, brs), 6.17 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.10 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.73-1.66 (2H, m), 1.66-1.59 (2H, m), 1.42-1.35 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz)

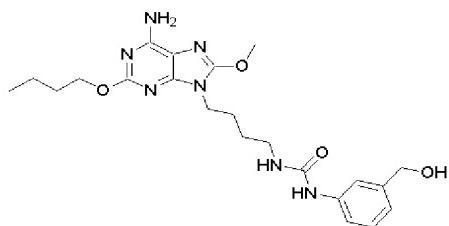
【実施例 5 2】

【0193】

参考例 27 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-hydroxymethylphenylaminocarbonyl amino)butyl]adenine) の合成

【0194】

【化56】



参考例 6 と同様の方法で表記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.6, 8.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.78 (2H, brs), 6.08 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.41 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05 (3H, s), 3.84 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.09 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.72-1.66 (2H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.41-1.35 (4H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz)

【実施例 5 3】

【0195】

製剤の処方例

エアゾル剤 1 g 中、

実施例 9 の化合物 : 0.641 mg (0.06 %)

エタノール : 26.816 mg (2.68 %)

1,1,1,2-テトラフルオロエタン : 972.543 mg (97.25 %)

上記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

【書類名】要約書

【要約】

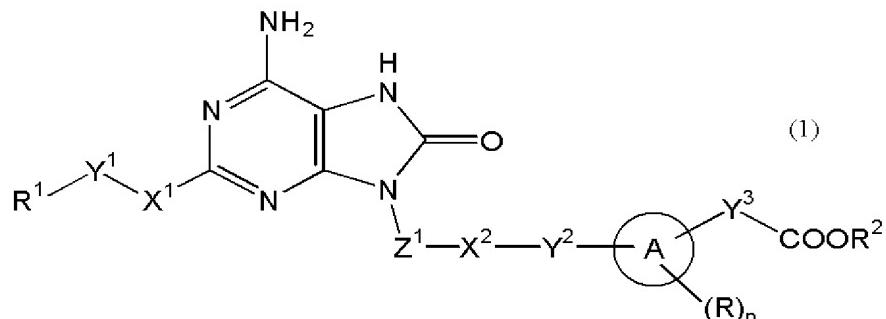
【課題】

インターフェロン誘導活性等の免疫賦活化作用を有する新規な8-オキソアデニン化合物を提供する。

【解決手段】

式(1)：

【化1】



〔式中、環Aは、6～10員の芳香族炭素環等を表し、Rはハロゲン原子、アルキル基等を表し、nは、0～2の整数を表し、Z¹はアルキレンを表し、X²は酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁵、CO、CONR⁵、NR⁵CO、SO₂NR⁵、NR⁵SO₂、NR⁵CONR⁶又はNR⁵CNSNR⁶(R⁵及びR⁶は独立して水素原子またはアルキル基を表す。)を表し、Y¹、Y²及びY³は独立して単結合またはアルキレンを表し、X¹は酸素原子、硫黄原子、NR⁴(R⁴は水素原子またはアルキル基を表す。)、または単結合を表し、R²は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、R¹は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキカルボニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。〕

で表される8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【選択図】 なし。

出願人履歴

000183370

19900809

新規登録

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
住友製薬株式会社